

# МАТЕРИАЛЫ ДОКЛАДОВ VII КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ И IV КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

Абдулхаликова З. К., Барабанщикова М. В., Власова Ю. Ю., Цветков Н. Ю., Джигоев С. М., Корольков А. Ю., Байков В. В., Морозова Е. В.

## СПЛЕНЭКТОМИЯ КАК ЭТАП ПОДГОТОВКИ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОФИБРОЗОМ ПЕРЕД АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

**Введение.** Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным излечивающим методом у пациентов с первичным и вторичным миелофиброзом (МФ). Кандидаты на алло-ТГСК, несмотря на использование ингибиторов янус-киназ (руксолитиниб, федратиниб, пакритиниб), часто не имеют оптимального ответа по спленомегалии, что может сопровождаться развитием осложнений: тромбозы в системе воротной вены, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, гиперспленизм и т. п. Таким образом, остается актуальным проведение спленэктомии в качестве подготовки к алло-ТГСК.

**Цель работы.** Оценка безопасности спленэктомии перед алло-ТГСК у пациентов с МФ с отсутствием значительного регресса размеров селезенки после терапии ингибиторами янус-киназ.

**Материалы и методы.** Согласно протоколу «Применение спленэктомии перед аллогенной трансплантацией костного мозга у пациентов с первичным, постполицилемическим и посттромботическим миелофиброзом при резистентности к терапии ингибиторами янус-киназ», зарегистрированному в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой 25.06.2016, включено 16 пациентов с миелофиброзом — первичным ( $n=10$ ), постполицилемическим ( $n=4$ ) и постэссенциальной тромбоцитемией ( $n=2$ ) в рамках подготовки к выполнению к алло-ТГСК в период с 2016 по 2023 год. Пациенты были проспективно включены в исследование, если через 3 месяца терапии руксолитинибом было зафиксировано сохранение спленомегалии размером  $\geq 10$  см ниже края реберной дуги и/или спленомегалии свыше

20 см по ультразвуковому исследованию с абдоминальным дискомфортом.

**Результаты и обсуждение.** С 2016 по 2023 год спленэктомия проведена в 16 случаях для пациентов с МФ, из них 12 с последующей алло-ТГСК. Средняя длина селезенки составила 270,5 мм (210–350). Летальные исходы не зафиксированы. Периоперационные осложнения: тромбозы у 5 (31,25%) пациентов, парапанкреатит у 1 (6,25%), инфекционные осложнения у 4 (25%), гипоспленизм у 5 (31,25%), кровотечения у 1 (6,25%). Гемотрансфузионная зависимость от эритроцитсодержащих сред имелась у 8 (50%) пациентов, разрешение после операции отмечено у 6 (75%). Трансформация в острый лейкоз зафиксирована у 2 больных (12,5%), с проведением алло-ТГСК в рамках терапии спасения. В группе спленэктомизированных пациентов с последующей алло-ТГСК ( $n=12$ ) медиана возраста составила 49,5 года и длительность госпитализации 56,5 дня на период ТГСК. Приживление зафиксировано у 66% ( $n=8$ ) с медианой восстановления лейкоцитов на Д+25 и тромбоцитов на Д+23; в 1 случае выполнена повторная трансплантация. Тяжелая гипофункция трансплантата отмечалась у 4 (25%) пациентов с медианой длительности 120 дней (14 — 470). Острая реакция «трансплантат против хозяина» наблюдалась у 4 (33%) и хроническая РТПХ — у 3 (25%) пациентов. После алло-ТГСК погибли 6 (50%) больных с медианой общей выживаемости 11,5 месяца.

**Заключение.** Сплениэктомия имеет приемлемый профиль безопасности перед алло-ТГСК в группе пациентов, не имеющих оптимального ответа на ингибиторы янус-киназ, в рамках подготовки к алло-ТГСК.

Абдулхаликова З. К., Барабанщикова М. В., Калинин В. А., Лисукова Е. В., Бархатов И. М., Байков В. В., Морозова Е. В., Кулагин А. Д.

## ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ СИСТЕМОГО МАСТОЦИТОЗА: ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В НИИ ДОГиТ им. Р.М. ГОРБАЧЕВОЙ

ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

**Введение.** Мидостаурин — первый таргетный препарат, зарегистрированный для терапии системного мастоцитоза (СМ), эффективность которого независима от статуса гена C-kit, улучшивший результаты общей выживаемости без проведения аллогенной трансплантации костного мозга.

**Цель работы.** Оценить результаты таргетной терапии системного мастоцитоза в рамках клинической практики

**Материалы и методы.** Диагноз системного мастоцитоза устанавливался на основании критериев ВОЗ 2017. Для подтверждения диагноза выполнялись исследования клинического анализа крови с микроскопией, цитологическое и гистологическое исследование костного мозга, определение триптазы в сыворотке крови, тестирование мутации в гене C-KIT (KITD816V, мутации в 8–11, 17-м экзонах), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, низкодозная компьютерная томография костей всего тела. Ответ на терапию оценивался согласно критериям Национальных клинических рекомендаций по диагностике и терапии мастоцитоза от 2021 г.

**Результаты и обсуждение.** В период с 2019 по 2023 г. в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой диагноз СМ установлен в 41 случае. Среди подгрупп СМ на долю индолентного мастоцитоза (ИСМ) приходится 53,6%, тлеющего системного мастоцитоза (ТСМ) — 2,6%, агрессивного мастоцитоза (АСМ) — 7,2%, СМ, ассоциированного с гематологическим новообразованием (СМ-АГЗ), — 26,8% и тучноклеточного лейкоза (ТКЛ) — 4,9%, в процессе верификации подгруппы СМ — 4,9%.

Мутация KITD816V обнаружена в 75% случаев, C-kit негативные — в 22%, Phe522Cys c-kit — в 3%. В 13 случаях (31%) проведена таргетная терапия мидостаурином (доза 200 мг/сут): ИСМ ( $n=4$ ), ТСМ ( $n=1$ ), АСМ ( $n=2$ ), СМ-АГЗ ( $n=4$ ), ТКЛ ( $n=2$ ). На момент начала терапии мидостаурином клинические синдромы заболевания отмечены у 100% пациентов: общие в 85%, кожные в 77%, спленомегалия в 77%, гепатомегалия в 54%, лимфаденопатия в 61%, эпизоды анафилаксии в 15%, проявления со стороны костной системы в 39%, со стороны ЖКТ в 46%, зависимость от трансфузий тромбоконцентрата в 7,6% и эритроцитсодержащих сред в 23% случаев. Медиана длительности наблюдения оставила 12 месяцев (6–24). Через 6 месяцев терапии частичный ответ достигнут в 15%, клиническое улучшение в 38,75%, стабилизация в 38,75%, прогрессия в 7,5%. Различий в ответах на терапию в зависимости от статуса C-kit не зафиксировано. Медиана длительности ответа не достигнута ни в одной из подгрупп СМ. Медиана общей выживаемости (ОВ) в группах ИСМ и ТСМ достигнута не была, в группе распространенных форм она составила 6 месяцев — единственный летальный случай (прогрессия) у пациента с ТКЛ. Снижение дозы мидостаурина до 50 мг/сут производилось у 4 (30%) больных в связи с гематологической токсичностью 4 ст ( $n=2$ ) и эметическим синдромом 4 ст ( $n=2$ ).

**Заключение.** Терапия мидостаурином имеет приемлемый профиль токсичности в сочетании с клиническим ответом уже через 6 месяцев терапии, в том числе и в группах распространенного системного мастоцитоза.

Абрамова Т. В., Мангасарова Я. К., Селиванова Д. С., Пшеничникова О. С., Абдурашидова Р. Р., Сурин В. Л.

ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНОВ *B2M* И *CD58* У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Белки *b2m* и *cd58* участвуют в иммунном распознавании опухолевых клеток двумя важными звеньями клеточного иммунитета, а именно цитотоксическими Т-лимфоцитами и NK-клетками. Дефекты генов, кодирующих данные белки, приводят к неспособности иммунной системы выполнять присущие ей в норме защитные функции. Наряду с другими генетическими нарушениями это может играть важную роль в патогенезе первичной медиастиальной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ).

**Цель работы.** Определить частоту встречаемости мутаций в генах *B2M* и *CD58* и их влияние на патогенез и результаты терапии у пациентов с ПМВКЛ.

**Материалы и методы.** В ретроспективный анализ включено 49 больных ПМВКЛ (9 муж., 40 жен.) в возрасте от 20 до 60 лет (медиана 30), наблюдавшихся в НМИЦ гематологии с 2007 по 2023 г. В качестве первой линии терапии курсы R-DA-EPOCH получили 42 (85,4%), R-mNHL-BFM-90 — 7 (14,6%) больных. После индукционной терапии общий оптимальный ответ достигнут у 43 (87,8%) пациентов. Рецидив/прогрессия диагностированы у 13 (26,5%) больных. Медиана наблюдения 44,5 (2,7–52,3) мес. Исследовали образцы ДНК, выделенные из опухолевых биоптатов. Мутации в генах *B2M* и *CD58* определяли методом секвенирования по Сэнгеру. Анализ STR-локусов, ближайших к *B2M*, проводили методом ПЦР с использованием оригинального набора праймеров с последующим фрагментным анализом ПЦР-продуктов.

**Результаты и обсуждение.** Соматические мутации в гене *B2M* были выявлены в опухолевых клетках 30 пациентов (61,2%). При этом

в 27 случаях наблюдались очевидно патогенные вариации — нарушение стартового кодона АТГ, нонсенс-мутации или мутации со сдвигом рамки считывания. Масштабная делеция одного из аллелей гена *B2M* была показана при помощи анализа ближайших к нему STR-локусов для 4 пациентов. Из 12 пациентов, для которых предполагалось полное отсутствие нормального аллеля, прогрессия заболевания была диагностирована только у двоих. Соматические мутации в гене *CD58* обнаружены в опухолевых клетках 18 пациентов (36,7%). В 11 случаях это были очевидно патогенные варианты. Отсутствие нормального аллеля предполагалось для 3 пациентов и, во всех этих случаях наблюдалась прогрессия заболевания. Интересно отметить, что 10 вариаций в гене *B2M* и 4 вариации в гене *CD58* пришлись на стартовый кодон АТГ, причем замены затрагивали любую из трех его позиций. Сходная картина наблюдалась для донорного сайта сплайсинга гена *CD58* (с.70+5 G>N), где замена гуанина встретилась 6 раз. Возможно, это свидетельствует о существовании механизма таргетного мутагенеза *in vivo*.

**Заключение.** Частоты мутаций в генах *B2M* и *CD58* при ПМВКЛ по нашим (61,2 и 36,7% соответственно) и недавно опубликованным данным (36,4 и 36,4, Donzel et al., 2023) значительно превышают аналогичные показатели для ДВККЛ (8–17% для *B2M* и 4–5% для *CD58*, Cao et al., 2016; Qin et al., 2023). Высокая частота вовлечения стартовых кодонов обоих генов и пятого положения в интроне 1 гена *CD58*, вероятно, указывает на существование особого механизма таргетного мутагенеза *in vivo*. Отсутствие нормального аллеля гена *CD58*, возможно, следует рассматривать в качестве неблагоприятного фактора прогноза для пациентов с ПМВКЛ.

Абрамова А. В., Фидарова З. Т., Михайлова Е. А., Лучкин А. В., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Апластическая анемия (АА) — это редко встречающееся заболевание системы крови, которое характеризуется тяжелой костномозговой недостаточностью с истощением пула гемопоэтических стволовых клеток, развитием аплазии костного мозга и появлением панцитопении. Беременность при АА может сопровождаться развитием тяжелых осложнений, угрожающих как матери, так и плоду. Ведение беременных женщин с АА представляет собой сложную задачу как для гематологов, так и для врачей смежных специальностей.

**Цель работы.** Проанализировать особенности ведения больных АА с беременностью на разных этапах течения заболевания (дебют, ремиссия, рефрактерность).

**Материалы и методы.** В период с 2012 по 2023 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России наблюдалось 16 беременных женщин с АА. Медиана возраста на момент диагностики АА составила 25 лет (18–33 года). С нетяжелой АА (НАА) было 11 больных, с тяжелой АА (ТАА) — 5.

**Результаты и обсуждение.** У 6/16 больных диагноз АА впервые был установлен на фоне беременности. Медиана срока гестации составила 21 неделю (8–35 недель). Из них двоим (в табл. № 4, 5) больным с 21–22-й недели была назначена терапия ЦСА 5 мг/кг/сутки до родоразрешения, на фоне которой отмечалось уменьшение трансфузионной

зависимости. Троим (срок более 32 недель) сразу было выполнено экстренное родоразрешение и далее проведен курс АТГ (в табл. № 1–3). Одной больной проводились трансфузии компонентов крови до родоразрешения (в табл. № 6). У 7/16 беременность наступила на фоне полной ремиссии после терапии АТГ и ЦСА (медиана ремиссии 7 лет). Из них у 2 больных со сроком ремиссии 9 мес. развился рецидив (на фоне терапии ЦСА), а у 1 больной со сроком ремиссии 13 лет — умеренная цитопения с последующем восстановлением показателей крови после родоразрешения. У 2/16 беременность наступила в состоянии рефрактерного течения АА и ведение беременности проводилось на трансфузионной поддержке компонентами крови. У 1/16 — во время прогрессии АА-ПНГ синдром (проводилась терапия экулизумабом). В итоге у 15/16 родились здоровые дети. Выполнен один аборт на ранних сроках (12 нед.), ввиду развития рецидива АА на фоне проводимой терапии ЦСА. Одна больная погибла в результате развития тяжелых инфекционных осложнений на фоне рефрактерного к ИСТ течения ТАА (в табл. № 1). Родоразрешение преимущественно проводилось путем операции кесарева сечения. Естественные роды были у женщин в полной ремиссии, снятых с терапии.

**Заключение.** Планировать беременность уже с установленным диагнозом АА необходимо в состоянии длительной полной ремиссии и отмены ИСТ. В таком случае можно избежать развития рецидива

Таблица. Больные АА, у которых диагноз был впервые установлен на фоне беременности

Больная	Возраст (лет)	Форма тяжести	Цитопения развилась на сроке гестации (нед.)	Срок гестации на момент установки диагноза АА (нед.)	Терапия во время беременности до родоразрешения	Родоразрешение на сроке (нед.)	Терапия после родоразрешения	Результат терапии
№ 1	29	ТАА	14	23	Трансфузии	34	АТГ	Смерть
№ 2	27	НАА	20	22	Трансфузии	36	АТГ+ЦСА	Ремиссия
№ 3	29	ТАА	35	35	Трансфузии	35	АТГ+ЦСА	Ремиссия
№ 4	29	НАА	11	20	Трансфузии+ЦСА	33	ЦСА	Отсутствие трансфузионной зависимости
№ 5	29	НАА	8	16	Трансфузии+ЦСА	38	ЦСА	Отсутствие трансфузионной зависимости
№ 6	33	НАА	11	25	Трансфузии	38	Не проводилась	Отсутствие трансфузионной зависимости

заболевания. В нашей когорте больных среди женщин в полной длительной ремиссии АА беременность протекала без осложнений, а рецидив возник у больных с коротким периодом ремиссии. Терапия ЦСА после 21–22 недели может снизить потребность в трансфузиях до родоразрешения. Необходим индивидуальный подход к каждой

беременной больной с АА, требующий слаженной работы мультидисциплинарной команды врачей, для обеспечения оптимальной трансфузионной поддержки, а также с целью учета клинических особенностей и характеристик (включая акушерские, гинекологические) в каждом случае.

Азимова М. Х., Буланов А. Ю., Костин А. И., Дмитриева М. А., Клычникова Е. В.

## ОСОБЫЕ ФОРМЫ ТРОМБОЦИТОПЕНИЙ В ПРАКТИКЕ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

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

**Введение.** Практика многопрофильных стационаров скорой помощи характеризуется стремлением клиницистов максимально быстро компенсировать тромбоцитопению у больных трансфузией концентратами тромбоцитов (КТ). Однако при ряде форм тромбоцитопений трансфузии будут неэффективны (иммунная тромбоцитопения), не нужны (ЭДТА-ассоциированная тромбоцитопения) и опасны (гепарининдуцированная тромбоцитопения, тромботические микроангиопатии). Согласно существующим рекомендациям, любое не объяснимое выявленным заболеванием или патологическим состоянием снижение уровня тромбоцитов требует обследования и дифференциальной диагностики [Lin J., 2015; Harrison P., 2001].

**Цель работы.** Оценить частоту выявления тромбоцитопений, характеризующихся ограниченными показаниями для переливания КТ (ГИТ, ИТП, ЭДТА-ассоциированная тромбоцитопения, ТМА) в практике многопрофильного стационара.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ выявленных причин тромбоцитопений, среди больных, поступивших в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с января по октябрь 2023 года.

**Результаты и обсуждение.** За анализируемый период пролечено 43988 больных. Пациентов с тромбоцитопенией (число тромбоцитов в периферической крови менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ ) — 8259. Из них: с количеством тромбоцитов в периферической крови от 0 до  $20 \times 10^9/\text{л}$  — 544 человека, от  $21 \times 10^9$  до  $50 \times 10^9/\text{л}$  — 2098, от  $51 \times 10^9$  до  $100 \times 10^9/\text{л}$  — 5617

больных. Подозрение на ГИТ на основании шкалы 4Т у 98 пациентов, подтвердилось выявлением специфических антител у 11. Это составило 0,05% от всех больных, получивших гепарины ( $n=20615$ ). Время выявления тромбоцитопении от начала гепаринотерапии в среднем 16,8 дня (6–38 дней). По клиническим данным тромботические осложнения наблюдались в 81,8% ( $n=9$ ) случаев, в 36,3% ( $n=4$ ) имела место тромбоцитопеническая кровоточивость. В качестве альтернативного антикоагулянта в 5 случаях был применен фондапаринукс натрия, а в 6 случаях — ривароксабан. Все случаи ГИТ впервые выявленные. ЭДТА-ассоциированная тромбоцитопения заподозрена у 13 больных, подтвердилась в 3 случаях, что составило 0,03% от количества пациентов с тромбоцитопениями и 0,006% случаев от количества пролеченных больных. При стандартном определении количества тромбоцитов в пробе крови в пробирке с ЭДТА число тромбоцитов составило  $(1-3) \times 10^9/\text{л}$ . При пересмотре в пробе крови в пробирке с цитратом натрия —  $(120-233) \times 10^9/\text{л}$ . Выявленная тромбоцитопения у 1 пациента была обусловлена сопутствующей патологией — ИТП, по поводу которой наблюдался у гематолога и получал терапию.

**Заключение.** Особые формы тромбоцитопений, требующие настороженности трансфузиолога при определении показаний к заместительной трансфузионной терапии не являются случайными и встречаются регулярно в практике многопрофильного стационара скорой помощи.

Алешина О. А., Котова Е. С., Исинова Г. А., Васильева А. Н., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Троицкая В. В., Гальцева И. В., Двирник В. Н., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Чабаяева Ю. А., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОЙ ФАЗЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «ОЛЛ-2016m» ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ РН-НЕГАТИВНЫМИ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Результаты исследования «ОЛЛ-2016» продемонстрировали, что персистенция МОБ после окончания индукционной терапии является самым значимым фактором неблагоприятного прогноза по данным многофакторного анализа, причем как для В-, так и Т-клеточного ОЛЛ. Был разработан протокол, который включил в схему терапии таргетные препараты, применение которых направлено на более быструю редукцию остаточного химиорезистентного опухолевого клона. Для В-ОЛЛ таким препаратом является блинатумомаб и в схему терапии включен 1 курс консолидации. Для Т-ОЛЛ препарата зарегистрированного для данного показания нет, но по данным литературы и предшествующего опыта центра, была показана эффективность при персистенции МОБ применении ингибитора BCL2 в сочетании с химиотерапией.

**Цель работы.** Оценить результаты терапии по протоколу «ОЛЛ-2016m» для взрослых пациентов Рн-негативными ОЛЛ.

**Материалы и методы.** С 04.2022 начато исследование «ОЛЛ-2016m» в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Основные модификации протокола «ОЛЛ-2016»: 1) пациентам с ЕТР Т-ОЛЛ терапия проводится с включением венетоклакса 400 мг в сутки на всех этапах терапии. Этой группе больных показано выполнение алло-ТГСК в ранние сроки после достижения МОБ-негативной 1-й ПР; 2) пациентам с персистенцией МОБ в 1-й ПР на 70-й день протокола предусмотрено проведение 1 курса блинатумомабом при ВОЛЛ/ЛБЛ и цикла терапии венетоклаксом в сочетании с химиотерапией (56 дней по 400 мг в сутки на фоне продолжения консолидации I, II, III) при Т-ОЛЛ/ЛБЛ. В исследование на 11.2023 включено 33 пациента с ОЛЛ:

16 (49%) В-ОЛЛ, 15 (45%) ТОЛЛ/ЛБЛ (3 ЕТР) и 2 (6%) СФОЛ (ЕТР/миело). Клинические характеристики пациентов: медиана возраста 29 лет (18–53 года), м/ж=17/16 (51%/49%), нейрорлейкемия 5 (15%) пациентов, экстрамедуллярные очаги 11 (33%) (из них 4 ЛБЛ). Медиана наблюдения составила 10 месяцев (1–17). Статистическая обработка данных проводилась с помощью SAS.

**Результаты и обсуждение.** Ранней летальности на терапии не зарегистрировано. Частота достижения ПР 94% (31 из 33). Первично-рефрактерное течение заболевания констатировано у 1 (3%) (ТП-ОЛЛ), у 1 пациента с В-ОЛЛ, протекающего с МЛЛ, произошла смена фенотипа после 1 курса индукции и он был снят с протокола и продолжил лечение по программам для ОМЛ. Из 28 пациентов, достигших ПР и этапа 70-й день по протоколу, имели МОБ 8 (29%) пациентов (6 В-ОЛЛ, 2 Т-ОЛЛ). Ни один пациент с ЕТР вариантом не имел персистенцию МОБ на д. 70. ОВ и БРВ при медиане наблюдения 10 месяцев составила 100% соответственно, в группе с персистенцией МОБ событий также не отмечено. Все 8 пациентов с персистенцией МОБ после применения таргетной терапии имели ответ в виде достижения МОБ-негативности. Всем пациентам с ЕТР вариантом ОЛЛ в сроки первые 6 месяцев терапии была выполнена алло-ТГСК.

**Заключение.** Пилотная фаза исследования «ОЛЛ-2016m» демонстрирует высокую эффективность применения терапии, направленной на быструю редукцию остаточного опухолевого клона. Полученные результаты как по эффективности, так и по безопасности позволяют инициировать данный протокол в рамках



Астанина А. В., Пшонкин А. В., Жарков П. А., Серегина Е. А.

## РИСК РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ – МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Введение.** Основным фактором риска BCR-ABL негативных МПЗ, определяющим качество жизни пациентов, является риск кровотечений или тромбообразования. Во взрослой популяции у пациентов с ЭТ, ИП, ПМФ достоверно показан, что риск кровотечений повышается при вторичном дефиците фактора Виллебранда. Клинические особенности течения данных МПЗ у детей остаются в значительной степени неизвестными.

**Цель работы.** Анализ клиническо-лабораторных особенностей течения ЭТ у детей.

**Материалы и методы.** Проведен анализ течения ЭТ у 75 больного в возрасте до 18 лет. Диагноз ЭТ устанавливался на основании критериев ВОЗ, включавших оценку клинических данных, лабораторные исследования (общеклинические исследования; морфологические, генетические, гистологические исследования костного мозга), инструментальные исследования. Приобретенный синдром Виллебранда устанавливался на основании определения активности фактора Виллебранда (аФВ < 50%). Пациента с ПСВ была проведена тромбоэластограмма, с целью оценки риска геморрагических осложнений.

**Результаты и обсуждение.** Среди всех больных с BCR-ABL негативными ХМПЗ эссенциальная тромбоцитемия диагностирована у 75 (64%) из 117, являясь самой частой формой данной группы ХМПЗ у детей. Средний возраст на момент постановки ЭТ составил 11,2 года в нашей когорте пациентов. Приобретенный синдром Виллебранда (ПСВ+) был диагностирован в 38 (48%) случаях у пациентов с ЭТ. Медиана времени наблюдения за пациентами с ПСВ составила 4,5 года. Генетический анализ показал, что у половины

пациентов с ПСВ+ были выявлены типичные драйверные мутации 6 (8%) с мутацией *JAK2V617F*, мутация гена *CALR* у 8 (22%), мутации гена *MPL* у 1 (3%) больного. Тромбоцитоз выше ( $>1000 \times 10^9/\text{л}$ ) был отмечен у 30 (80%) больных ЭТ с ПСВ+. Медиана значения активности RCo ФВ у пациентов с ПСВ составила 26. Обращает на себя внимание, что у большинства детей с ЭТ вне зависимости от наличия или отсутствия ПСВ не было никаких клинических проявлений — у 19 (73%) пациентов с ПСВ+ и 25 (71,4%) пациентов с ПСВ отмечено бессимптомное течение ЭТ. По данным тромбоэластограммы только у 3 (8%) пациентов с ПСВ+ наблюдались изменения параметров ТЭГ, которые свидетельствовали о наличии гипокоагуляции. Ни один ребенок с ЭТ не имел тромбозов в анамнезе, в том числе венозной и артериальной систем. Геморрагические осложнения в виде носовых кровотечений в анамнезе были выявлены только у 2 пациентов, у которых активность фактора Виллебранда была более 50% (ПСВ-). У одного пациента Ю., 16 лет с активностью фактора Виллебранда 27% развилось жизнеугрожающее ЖКК на фоне язвенной болезни желудка.

**Заключение.** Мы изучили большую когорту 75 педиатрических пациентов с диагнозом ЭТ. По результатам проведенного анализа можно сделать вывод, что сам факт диагностики приобретенного дефицита фактора Виллебранда не является основным условием, реализующим риск кровотечения у ребенка с эссенциальным тромбоцитозом. Однако случай жизнеугрожающего кровотечения у пациента Ю., 16 лет, подчеркивает возможную роль снижения активности ФВ в формировании более выраженных кровотечений у пациентов с сопутствующими рисками геморрагических осложнений.

Бальжанова Я. Б., Лукьянова И. А., Грибанова Е. О., Фидарова З. Т., Алешина О. А., Кравченко С. К., Мангасарова Я. К., Лукина Е. А., Двирник В. Н., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

## ТЕРАПИЯ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Частота заболеваемости острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) увеличивается с возрастом, достигая 20,5 случая на 100 тыс населения среди пациентов старше 65 лет. Результаты лечения пожилых пациентов существенно хуже, чем у молодых больных. Различия обусловлены ростом частоты ОМЛ, ассоциированных с миелодисплазией, в том числе трансформацией из миелодиспластического синдрома/миелопролиферативных неоплазий (МДС/МПН) или вторичных, связанных с предшествующей химиотерапией. Часто встречается неблагоприятный кариотип (комплексный, моносомный). Коморбидность и старческая астения существенно ограничивают выбор терапевтического подхода.

**Цель работы.** Проанализировать результаты лечения у пациентов с ОМЛ 60 лет и старше.

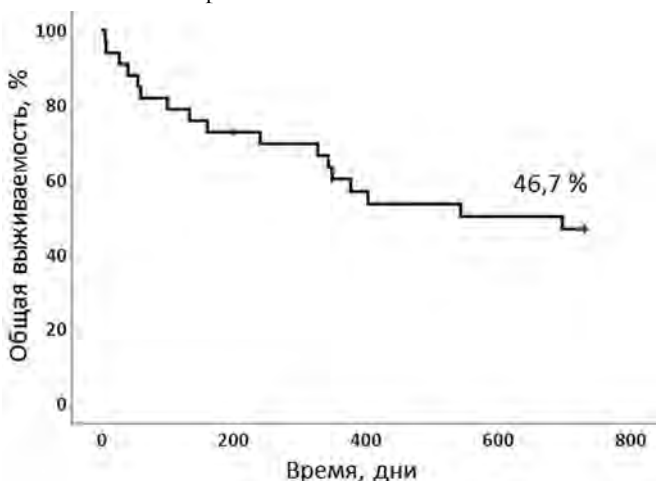


Рис. 1

**Материалы и методы.** С января 2018 г. по январь 2022 г. в НМИЦ гематологии госпитализировано 45 пациентов с ОМЛ 60 лет и старше. Пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом в анализ не включены. Медиана наблюдения — 1 год.

**Результаты и обсуждение.** В анализ включено 45 пациентов 60 лет и старше с впервые установленным диагнозом ОМЛ (21 женщины и 24 мужчины). Медиана возраста — 64 года (60–85 лет). Большая часть пациентов (80%) была в возрасте 60–69 лет. Согласно стратификации по ELN, к группе неблагоприятного прогноза отнесены 17 пациентов (37,8%), промежуточного — 21 (46,7%), благоприятного — 7 (15,5%). К ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией, отнесены 16 пациентов (35,5%), у 8 из них предшествовал установленный диагноз МДС/МПН. У 6 (13,3%) пациентов ОМЛ

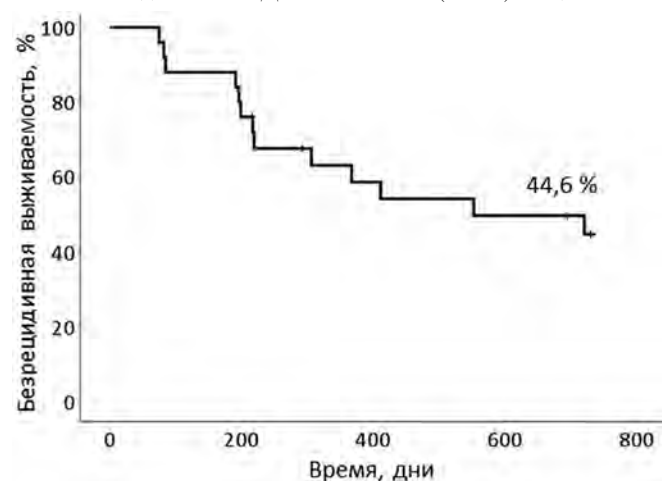


Рис. 2

был связан с предшествующей химиолучевой терапией. Среди пациентов из благоприятной группы в 6 случаях обнаружена мутация в гене NPM1, в 1 случае — inv(16). Мутация FLT3-ITD выявлена в 7 случаях (15,5%). Комплексный кариотип выявлен у 14 пациентов (31%). Нейролейкемия диагностирована у 10 из 30 пациентов (33,3%). Коморбидность различной степени тяжести установлена у 83,3%. Индукционная терапия гипометилирующими агентами с венетоклаком проведена 23 пациентам (51,1%). Терапия по программе «7+3» проведена 8 пациентам (17,7%) с удовлетворительным соматическим статусом, возраст которых был от 60 до 65 лет. У 5 пациентов применили программу Aza/Dac-Ida-Ara-C. Двум пациентам проведена монотерапия азацитидином. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) выполнена у 11,1% пациентов. Двум пациентам в связи с тяжелым соматическим статусом

рекомендована паллиативная терапия. Частота достижения ремиссии составила 81,3%. У 80% из них ремиссия констатирована после 1 курса индукционной терапии. Ранняя летальность составила 11,1%. У 20% пациентов констатировано первично-рефрактерное течение ОМЛ. У четырех из них удалось достичь ремиссию на других программах. Двухлетняя общая и безрецидивная выживаемость составили 46,7 и 44,6% соответственно.

**Заключение.** Подходы к противоопухолевой терапии различны и зависят от характеристики ОМЛ, общего статуса пациента. Пациентам в возрасте до 65 лет в удовлетворительном статусе может быть показана интенсивная индукционная терапия и алло-ТГСК. Пациентам со значимой коморбидностью, выраженной старческой астенией может быть рекомендована терапия, включающая сочетание гипометилирующих агентов, венетоклакса и малых доз цитарабина.

Батров П. А.<sup>1</sup>, Киценко Е. А.<sup>2</sup>, Сабиров К. Р.<sup>1</sup>, Соболева О. А.<sup>1</sup>, Сысоева Е. П.<sup>1</sup>, Авербух О. М.<sup>1</sup>, Клименко Е. С.<sup>1</sup>, Данишян К. И.<sup>1</sup>, Лукина Е. А.<sup>1</sup>

## ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С Р-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <sup>2</sup>ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

**Введение.** Характерными осложнениями миелопролиферативных заболеваний (МПЗ) являются тромбозы сосудов портальной системы, ведущие к развитию внепеченочной портальной гипертензии (ВПГ) и образованию варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка, угрожающих кровотечением и требующих оперативного лечения. На сегодня для профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка применяются эндоскопическое лигирование, эндоваскулярные и хирургические методы, имеющие ограничение в выполнении у пациентов с МПЗ и тотальным тромбозом сосудов портальной системы.

**Цель работы.** Разработать алгоритм эффективной профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка у больных с ВПГ при МПЗ.

**Материалы и методы.** В хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2013 по 2023 г. прооперировано 62 больных с МПЗ, из них 26 (42%) — с истинной полицитемией, 8 (37%) — с эссенциальной тромбоцитемией, 23 (37%) — с первичным миелофиброзом и 5 (8%) — с неклассифицируемыми миелопролиферациями. ВРВ пищевода и желудка выявлены у 56 пациентов (90%), ВРВ желудка — у 6 (10%). У 52 (84%) пациентов выявлен тотальный тромбоз сосудов портальной системы, у 1 (1%) — изолированный тромбоз селезеночной вены, у 9 (15%) пациентов — ВПГ без тромбоза сосудов портальной системы. Показаниями к выполнению оперативного вмешательства являлись многократные эпизоды пищеводно-желудочного кровотечения ( $n=48$ , 77%), цитопенический синдром ( $n=8$ , 13%), спленомегалия ( $n=12$ , 19%). Спленэктомия (СЭ) выполнена у 20 (32%) пациентов. СЭ и гастротомия с прошиванием ВРВ пищевода

и желудка выполнена у 41 (66%) пациента. Лапаротомия с гастротомией с прошиванием ВРВ пищевода и желудка выполнена у 3 (5%) пациентов, из них у 2 (3%) кровотечения впоследствии рецидивировали, что потребовало выполнение СЭ.

**Результаты и обсуждение.** В послеоперационном периоде у 23 (37%) пациентов зарегистрированы следующие осложнения: внутрибрюшные кровотечения — у 4 (6%), желудочно-кишечные кровотечения — у 2 (3%), гематома ложа удаленной селезенки — у 5 (8%), поддиафрагмальный абсцесс с панкреатитом — у 4 (6%), пневмония — у 12 (19%), тромбоэмболия легочной артерии — у 2 (3%), тромбоз яремной вены — у 1 (1%), тромбоз вен портальной системы — у 2 (3%) больных. Постспленэктомический тромбоцитоз наблюдался у 55 (89%) больных и в ряде случаев достигал  $364 \times 10^9$ /л, что требовало назначения антикоагулянтной, антиагрегантной и циторедуктивной терапии в индивидуальных дозах. Контрольные ЭГДС выполнялись через 3–12 месяцев. В отдаленном послеоперационном периоде эндоскопическое лигирование потребовалось 7 (12%) пациентам. За период наблюдения умерли 3 пациента (5%), из них у всех наблюдалась трансформация МПЗ в острый лейкоз.

**Заключение.** Спленэктомия в сочетании с гастротомией и прошиванием ВРВ пищевода и желудка является эффективным методом хирургической коррекции ВПГ и профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка, позволяющим увеличить продолжительность и повысить качество жизни пациентов с МПЗ. Однако выполнение оперативного вмешательства связано с высоким риском послеоперационных осложнений, что требует надлежащей сопроводительной терапии в пред- и послеоперационном периодах.

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

## АЛЛОГЕННАЯ ТГСК У ПАЦИЕНТОВ ОМЛ В ВОЗРАСТЕ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ

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

**Введение.** Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является, возможно, единственным радикальным методом терапии ОМЛ неблагоприятной группы риска, доля которой увеличивается с возрастом. Определение показаний к алло-ТГСК, у пожилых пациентов с ОМЛ остается трудной задачей, поскольку потенциальная токсичность режимов кондиционирования, риски развития РТПХ могут быть выше, чем у больных молодого возраста. Кроме того, за последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в технологии алло-ТГСК, что позволяет повысить возраст кандидатов для этого метода лечения.

**Цель работы.** Оценить эффективность алло-ТГСК у пациентов ОМЛ старше 60 лет.

**Материалы и методы.** В исследование включено 38 пациентов (пцт) за период 2011–2023 гг. Медиана наблюдения составила 17,5 (1,1–170) мес. Медиана возраста 62 (60–70) года. ОМЛ *de novo* у 89% (24) пцт, ОМЛ/МДС — 13 пцт, ОМЛ, связанный с предшествующей терапией, — 1 пцт. Согласно классификации ELN2022 — благоприятная группа — 1 (3%) пцт, промежуточная — 29 (76%) пцт, из них с FLT3-ITD — 10 пцт, неблагоприятная — 8 (21%) пцт. В ПР1 — 19 (50%) пцт, в ПР2 — 6 (16%) пцт, р/р ОМЛ — 13 (34%). Индекс коморбидности перед алло-ТГСК (ИК) 0–1 ст. имели 29 (76%) пцт, а 2–3 — 9 (24%) пцт. Предшествующая терапия перед алло-ТГСК: ГМА — 2 пцт, ГМА+венетоклакс — 7 пцт, НДЦ — 4 пцт, интенсивная ХТ — 17 пцт, ХТ+мидостаурин — 5 пцт, гилтеритиниб±ХТ — 8 пцт.

Алло-ТГСК от совместимого родственного донора выполнена 6 (16%) пцт, совместимая неродственная — 16 (42%) пцт, частично-совместимая неродственная — 6 (16%) пцт и гаплоидентичная — 10 (26%) пцт. Все пациенты получали режим кондиционирования со сниженной интенсивностью. Профилактика РТПХ проводилась

с использованием посттрансплантационного циклофосфида у 21 (55%) пцт.

**Результаты и обсуждение.** Первичное непрививление отмечалось у 4 (10%) пцт. Общая выживаемость (ОВ) в ремиссии ОМЛ составила 62% (95%ДИ 42–82), вне ремиссии ОМЛ 31% (95%ДИ 6–56), безрецидивная выживаемость (БРВ) — 55% (95%ДИ 35–75) и 27% (95%ДИ 4–66), частота рецидивов (ЧР) 21% (95%ДИ 8–37) и 38% (95%ДИ 7–69) ( $p=0,3$ ), соответственно. В зависимости от прогностической группы ELN БРВ промежуточной составила 45%, а неблагоприятной — 38%. ИК отрицательно влиял на ОВ — при 0–1 64%, при 2–3 15% ( $p=0,001$ ). ЧР 23, 26 и 55% трансплантационная летальность, не связанная с рецидивом (ЛНР) 15, 22 и 28% соответственно  $p=0,001$ . Острая РТПХ отмечалась у 12 (31%) пцт, 2–3 ст. 8 пцт. Хроническая РТПХ ограниченная 9 пцт, распространенная 7 пцт. Рецидивы возникли у 9 (24%) пцт, смерть в ремиссии у 11 (29%) пцт: за счет инфекции у 4 пцт, РТПХ 2, ВОБ — 2, ОССН — 2 пцт. По результатам многофакторного анализа на ОВ и ЛНР негативно влиял ИК: 0–1 против 2–3 0,2 (95%ДИ 0,08–0,52) и 0,18 (95%ДИ 0,05–0,61) ( $p=0,001$ ). БРВ и ЧР зависела от наличия ремиссии ОМЛ перед алло-ТГСК 0,18 (95%ДИ 0,07–0,43) и 0,17 (95%ДИ 0,05–0,64) ( $p=0,009$ ). ОВ, ЧР и ЛНР от возраста (18–39, 40–59 и 60 лет и старше) не зависели: 50, 43 и 47%; 38, 33 и 24%; 26, 29 и 32% соответственно.

**Заключение.** Алло-ТГСК является эффективным методом лечения у пожилых пациентов с низким ИК за счет возможности достижения ремиссии при назначении неинтенсивных и таргетных схем индукционной ХТ и снижения трансплантационной летальности.

АллоТГСК при ОМЛ в зависимости от возраста  
2011–2022гг (n858)  
CIC725

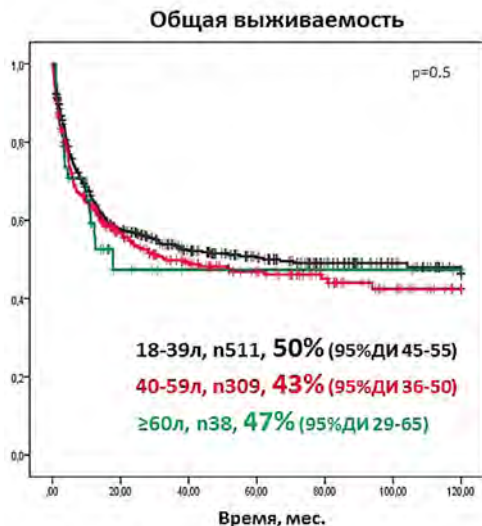


Рис.

Будаева И. Г., Шатилова А. А., Бадаев Р. Ш., Сиordia Н. Т., Петров А. В., Точеная Е. Н., Кулемина О. В., Миролюбова Ю. В., Богданов К. В., Никулина Т. С., Ломаиа Е. Г., Алексеева Ю. А., Гиршова Л. Л.

## ПРИМЕНЕНИЕ НЕИНТЕНСИВНЫХ ТАРГЕТНЫХ РЕЖИМОВ В КАЧЕСТВЕ «БРИДЖ-ТЕРАПИИ» К АЛЛО-ТГСК У ПАЦИЕНТОВ С Р/Р ОМЛ

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

**Введение.** Выбор оптимальной бридж-терапии к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) для пациентов с рецидивным и рефрактерным (Р/Р) острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в эпоху новых таргетных агентов остается актуальным вопросом.

**Цель работы.** Оценить эффективность и переносимость современных режимов сниженной интенсивности, включающих таргетные препараты в терапии Р/Р ОМЛ в сравнении со стандартными интенсивными программами.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включено 55 пациентов с Р/Р ОМЛ (28 мужчин и 27 женщин), пролеченных с 2018 по 2023 г., из них 43,6% (24/55) с рецидивом заболевания и 56,4% (31/55) с рефрактерным течением ОМЛ. Медиана возраста — 42 года

(18–61 год). ВДХТ проведена у 52,7% (29/55) пациентов (FLAG+/-Ida), неинтенсивная терапия (Р/Р после ВДХТ, низкий соматический статус, мутация в гене *FLT3*) — 47,3% (26/55). Режимы неинтенсивной терапии включали терапию на основе гипометилирующего агента (азациитидина) в комбинации с ингибитором bcl-2 (венетоклакс)+/-ингибитором *FLT3* (гилтеритиниб)+/-гемтузумабом озогамцином. Данные режимы использовались в качестве бридж-терапии к алло-ТГСК. В группе ВДХТ 44,8% (13/29) пациентов отнесены к неблагоприятному риску (ELN2022), в группе неинтенсивной терапии — 57,7% (15/26), из них 80% (12/15) имели мутацию в гене *FLT3*.

**Результаты и обсуждение.** Ранняя летальность составила 7,3% (4/55): 10% (3/29) после ВДХТ и 3,8% (1/26) в группе неинтенсивной терапии. Ответ на терапию оценивался среди 51 пациента. Частота общего ответа не различалась в обеих группах и составила 73,1% (19/26) в группе ВДХТ и 84% (21/25) в группе неинтенсивной терапии,  $p=0,499$ . Медиана длительности нейтропении и тромбоцитопении 3–4-й степени составила 22 дн. против 29 дн.,  $p=0,209$ ; 25 дн. против 22 дн.,  $p=0,084$ , в группе ВДХТ и неинтенсивной терапии, соответственно. Частота фебрильной нейтропении, пневмонии, сепсиса была выше в группе ВДХТ по сравнению с группой неинтенсивной терапии: 82,8% (24/29) против 50% (13/26),  $p=0,02$ ; 37,9% (11/29) против 7,7% (2/26),  $p=0,011$ ; 27,6% (8/29) против 19,2% (5/26),  $p=0,537$ , соответственно (рис. 1). 92,3% (24/26) в группе неинтенсивной терапии перешли на этап алло-ТГСК, в группе ВДХТ этот показатель составил 72,4% (21/29),  $p=0,082$ . Время перехода на этап алло-ТГСК не отличалось в обеих группах и составило 1,3 мес. против 1 мес. в группе ВДХТ и неинтенсивной терапии соответственно,  $p=0,973$ . Медиана длительности ОВ и БРВ после алло-ТГСК статистически не отличалась в обеих группах и составила 21,41 мес. против 13,37 мес.,  $p=0,749$ ; 19,84 мес. против 19,5 мес.,  $p=0,767$ , в группе ВДХТ и неинтенсивной терапии соответственно.

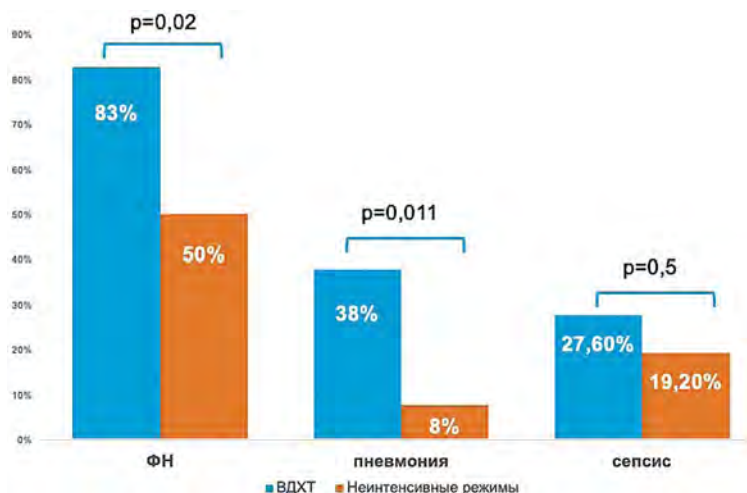


Рис.



**Заключение.** Режимы, основанные на неинтенсивной таргетной терапии, демонстрируют сопоставимую с режимами ВДХТ эффективность, гематологическую токсичность, меньшую частоту развития инфекционных осложнений, позволяя большему числу пациентов перейти на этап

алло-ТГСК в равные сроки с аналогичными результатами выживаемости в посттрансплантационном периоде. Режимы неинтенсивной терапии могут являться оптимальными режимами бридж-терапии к алло-ТГСК у пациентов неблагоприятного риска, в т. ч. с мутациями в гене *FLT3*.

Виноградова О. Ю.<sup>1</sup>, Мурзабекова М. А.<sup>2</sup>, Панкрашкина М. М.<sup>2</sup>, Шихбабаева Д. И.<sup>2</sup>, Неверова А. Л.<sup>3</sup>, Черников М. В.<sup>3</sup>, Кобзев Ю. Н.<sup>2</sup>, Малахо С. Г.<sup>2</sup>, Попова А. Г.<sup>4</sup>, Косенкова В. П.<sup>2</sup>, Егорян Л. Б.<sup>5</sup>, Кречетова А. В.<sup>2</sup>, Птушкин В. В.<sup>6</sup>

### ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МИЕЛОФИБРОЗА

<sup>1</sup>ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ГБОУ ВПО «РНИМУ Н.И. Пирогова», <sup>2</sup>Московский городской гематологический центр ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ», <sup>3</sup>ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ», <sup>4</sup>ГБОУ ВПО «РНИМУ Н.И. Пирогова», <sup>5</sup>Офтальмологический центр ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ», <sup>6</sup>ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ГБОУ ВПО «РНИМУ Н.И. Пирогова», ФГБОУ ДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гематологии

**Введение.** На сегодня показатели общей и беспрогрессивной выживаемости (ОВ и ВБП) при миелофиброзе (МФ) значительно ниже, чем при большинстве других гематологических новообразований. Большие надежды возлагаются на применение таргетных препаратов с различным механизмом действия, первым из которых стал руксолитиниб. Длительный опыт его применения позволяет выявить предвестники результативности терапии.

**Цель работы.** Оценить влияние клинико-гематологических и молекулярных параметров на показатели ОВ и ВБП при лечении руксолитинибом первичного и вторичного МФ.

**Материалы и методы.** Терапию руксолитинибом получали 206 больных с МФ в хронической фазе, резистентных к гидроксимочевине/интерферонам: 95 (46%) мужчин и 111 (54%) женщин, медиана (МЕ) возраста 64 (18–84) года. Первичный МФ — у 154 (75%) пациентов, постполицилемический — у 39 (19%), посттромбоцитемический — у 13 (6%). Ме продолжительности заболевания до назначения руксолитиниба — 75 (1–432) мес. Ме длительности терапии руксолитинибом — 24 (1–116) мес. До терапии выполнено комплексное обследование, в т.ч. генетические исследования, включая секвенирование нового поколения (на биоматериале 106 больных, сохраненном в биобанке). Рассматривалось влияние различных параметров, перечисленных в таблице, на ОВ, ВБП. Оценка показателей выживаемости проводилась методом Каплана — Майера.

**Результаты и обсуждение.** ОВ от начала терапии руксолитинибом: к 1 году — 87%, 2-летняя — 75%, 3-летняя — 68%, 5-летняя — 53%; ВБП — 68, 56, 46 и 32% соответственно. Факторы прогноза, достоверно влияющие на показатели ОВ и ВБП, представлены в таблице. Различия высокой достоверности отдельно для показателя 5-летней выживаемости без развития бластного криза получены между группами больных с мутациями *JAK2* и *MPL* ( $p = 0,001$ ), *JAK2* и *TNS* ( $p = 0,002$ ) и для 5-летней выживаемости без прогрессии фиброза — между группами с патогенными и доброкачественными ( $p = 0,031$ ); неопределенными и доброкачественными мутациями ( $p = 0,001$ ).

**Заключение.** Исследование выявило факторы, ассоциированные со снижением показателей ОВ и ВБП при МФ в условиях таргетной терапии руксолитинибом.

Таблица. Влияние клинико-лабораторных и генетических факторов на 5-летние показатели ОВ и ВБП пациентов с МФ, получающих руксолитиниб

Признак	ОВ	ВБП
Возраст (<60 лет и ≥60 лет), n=206	p<0,01	p<0,05
Пол (м, ж), n=206	–	–
Длительность заболевания (<12 мес., 12–60 мес., ≥60 мес.), n=206	–	–
Степень риска по шкале DIPSS, n=206	p<0,05	p<0,05
Вариант МФ (первичный или вторичный, первичный или постполицилемический или посттромбоцитемический), n=206	p<0,05	–
Терапия гидроксимочевинидом в анамнезе, n=206	–	p<0,05
Терапия интерфероном в анамнезе, n=206	p<0,05	p<0,05
Наличие симптомов опухолевой интоксикации, n=206	–	–
Наличие спленомегалии, n=206	–	–
Количество лейкоцитов (≥ или <15×10 <sup>9</sup> /л), n=206	p<0,05	p<0,05
Количество тромбоцитов (≥ или <100×10 <sup>9</sup> /л), n=206	p<0,05	p<0,05+
Уровень Hb (≥ или <100 г/л), n=206	p<0,05	p<0,05
Степень фиброза (1–2, 3), n=206	p<0,05	p<0,05
Вариант кариотипа (примечание: малая численность в группе больных с неблагоприятным кариотипом), n=120	–=	–
Вариант драйверной мутации ( <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> , <i>MPL</i> , <i>TNS</i> ), n=206	p<0,05	p<0,05
Аллельная нагрузка <i>JAK2</i> при назначении руксолитиниба (≥50%, <50%), n=206	–	–
Аллельная нагрузка <i>CALR</i> при назначении руксолитиниба (≥50%, <50%), n=206	p<0,01	–
Позитивная динамика аллельной нагрузки <i>JAK2</i> при терапии руксолитинибом (≥20%, <20%), n=206	p<0,05	p<0,05
Наличие дополнительных мутаций высокого риска (секвенирование по Сэнгеру), n=206	p<0,05	p<0,05
Тип дополнительных мутаций (патогенные, неопределенного значения, доброкачественные), n=106	p<0,05	p<0,05+
Количество патогенных мутаций (1, 2 и более), n=106	p<0,05	–
Наличие патогенных мутаций <i>SETBP1</i> , n=106	p=0,00001	p=0,003
Наличие патогенных мутаций <i>ASXL1</i> , n=106	p = 0,002	–

Примечание: «–» — отсутствие корреляции.

Виноградова О. Ю.<sup>1</sup>, Панкрашкина М. М.<sup>2</sup>, Муха Л. А.<sup>2</sup>, Неверова А. Л.<sup>3</sup>, Черников М. В.<sup>3</sup>, Шихбабаева Д. И.<sup>2</sup>, Птушкин В. В.<sup>4</sup>

### ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОТМЕНЫ АГОНИСТОВ ТРОМБОПОЭТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ, РЕЗИСТЕНТНОЙ К СТАНДАРТНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

<sup>1</sup>ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ГБОУ ВПО «РНИМУ Н.И. Пирогова», <sup>2</sup>Московский городской гематологический центр ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ», <sup>3</sup>ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ», <sup>4</sup>ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ГБОУ ВПО «РНИМУ Н.И. Пирогова», ФГБОУ ДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации», кафедра гематологии

**Введение.** Наиболее перспективным направлением лечения первичной иммунной тромбоцитопении (ИТП) на сегодня считается применение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (аТПОр), которые позволяют достигнуть высокого уровня тромбоцитарного ответа (ТО) и сохранить его у большинства пациентов, в ряде случаев даже при условии отмены лекарственной терапии.

**Цель работы.** Исследовать возможность сохранения ТО после отмены аТПОр у пациентов с первичной ИТП.

**Материалы и методы.** В анализ включили 116 больных (27 (23%) мужчин и 89 (77%) женщин) с первичной ИТП резистентных

к стандартной терапии, достигших при лечении аТПОр полного тромбоцитарного ответа (ТО). Медиана возраста больных при назначении аТПОр составила 60 (13–87) лет. Число пациентов в острой фазе — 25 (21%), в персистирующей — 17 (15%), в хронической — 74 (64%). Применялись два агониста аТПОр — ромиплостим (82 пациента) и элтромбопаг (34 пациента), назначенные случайным образом. Медиана продолжительности применения аТПОр — 32 (1–524) недели для ромиплостима и 48 (3–312) недель для элтромбопага.

**Результаты и обсуждение.** Медиана длительности ТО после отмены аТПОр составила 230 (12–499) недель (максимум 9,5 года),

к моменту анализа данных он сохранялся у 59% больных (60% при отмене ромиплостима и 59% — элтромбопага) (рис. 1). Промежуточная оценка стабильности ТО проводилась в 3, 6, 12, 24 и 30 месяцев лечения, ТО составил соответственно 99, 94, 83, 72 и 70%. Достоверных различий в показателе выживаемости без потери ТО после отмены аТПОр, у больных ранее получавших ромиплостим или элтромбопаг, не было выявлено. Показатель выживаемости без потери ТО достоверно коррелировал ( $p=0,011$ ) с количеством линий предшествующей терапии (рис. 2). Такие факторы, как возраст пациентов, факт спленэктомии в анамнезе, длительность терапии аТПОр, время достижения разного уровня ТО на терапию аТПОр, его продолжительность,

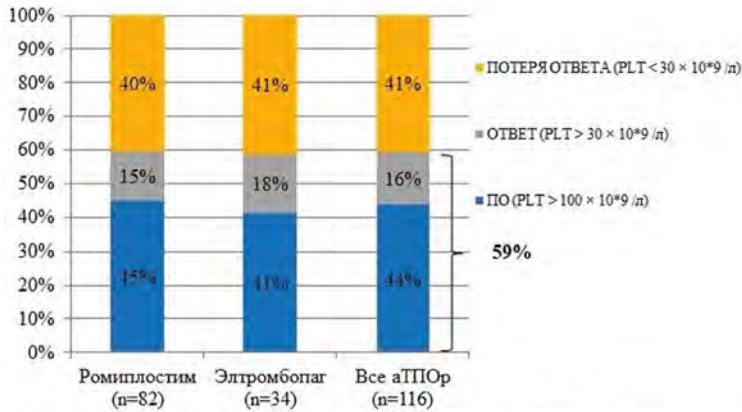


Рисунок 1. Частота сохранения ТО у пациентов с первичной ИТП после отмены аТПО

уровень тромбоцитов при отмене лечения, не имели достоверного значения. После потери ТО 31 (27%) больному повторно назначили аТПОр, удалось вновь достичь ТО в 26 (84%) случаях. Тринадцати пациентам с восстановленным стабильным полным ТО повторно отменили аТПОр (9 — ромиплостим, 4 — элтромбопаг). ТО сохранился у 7 (61%) больных, из них в 6 (46%) случаях полный, медиана наблюдения составила 124 (9–283) недели.

**Закключение.** Показана возможность длительного сохранения ТО при отмене аТПОр у больных ИТП с полным ТО, что позволяет рассматривать использование аТПОр как современную, наиболее перспективную терапию первичной ИТП.

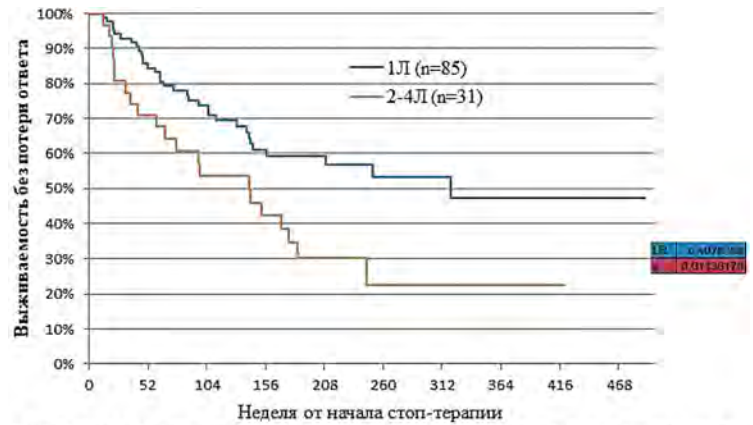


Рисунок 2. Выживаемость без потери ответа при отмене терапии аТПОр в зависимости от количества линий предшествующей терапии

Власова Ю. Ю.<sup>1</sup>, Морозова Е. В.<sup>1</sup>, Ломаиа Е. Г.<sup>2</sup>, Читанова Т. В.<sup>2</sup>, Алексеева Ю. А.<sup>2</sup>, Волков Н. П.<sup>1</sup>, Рудакова Т. А.<sup>1</sup>, Цвирко К. С.<sup>1</sup>, Гиндина Т. Л.<sup>1</sup>, Бархатов Э. М.<sup>1</sup>, Моисеев И. С.<sup>1</sup>, Моторин Д. В.<sup>3</sup>, Кулагин А. Д.<sup>1</sup>

## ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ АСЦИМИНИБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ РЕЦИДИВОВ И МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

<sup>1</sup>НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, <sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, <sup>3</sup>ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

**Введение.** Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) используются для лечения молекулярных рецидивов (МР) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ). ИТК также можно назначать в качестве профилактики посттрансплантационного рецидива у пациентов с высоким риском ХМЛ. Сроки назначения и выбор ИТК не установлены. Асциминиб (АСЦ) — новый препарат из класса STAMP ингибиторов *BCR::ABL*. Благодаря благоприятному профилю токсичности АСЦ является терапевтической опцией у пациентов после алло-ТГСК и потенциально позволяет откладывать проведение инфузии донорских лимфоцитов (Fiona Fernando и др., 2023).

**Цель работы.** Представить промежуточные результаты применения АСЦ в посттрансплантационном периоде для лечения МР и минимальной остаточной болезни (МОБ).

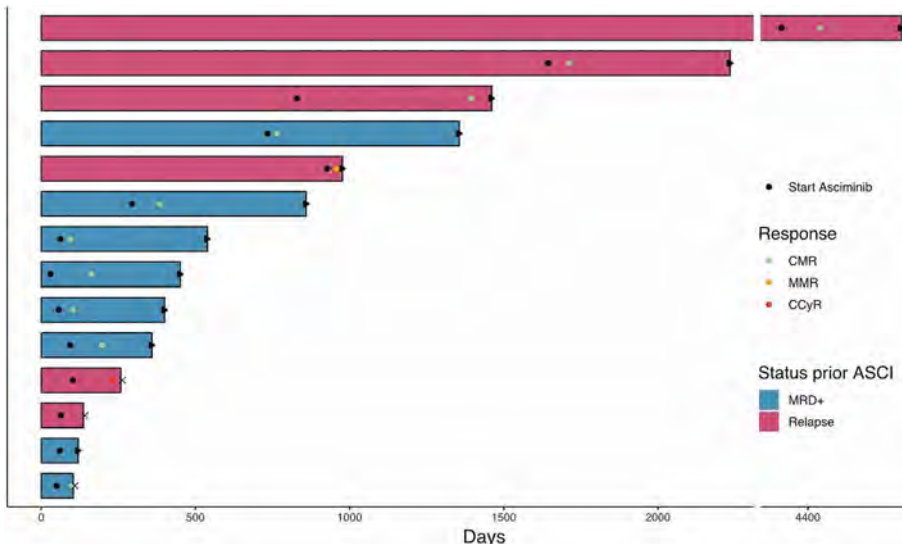


Рис.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 14 пациентов с ХМЛ, которые получали АСЦ после алло-ТГСК для лечения МР и МОБ в период с сентября 2021 г. по январь 2023 г. в рамках программы МАР (Новартис). Исходные характеристики: мужчины 71%; Медиана (Ме) возраста 40 лет (28–58); Продолжительность ХМЛ до алло-ТГСК 992 дня (383–3678); 6 (42%) пациентов находились в хронической фазе 1 (ХФ1), 3 (21%) и 5 (37%) — в фазе акселерации (ФА) и бластного криза (БК) соответственно. У 8 (57%) пациентов выявлены мутации *BCR::ABL1*, из них у 4 (50%) — мутация T315I. 4 пациента (33%) имели дополнительные хромосомные аномалии. До алло-ТГСК 12 пациентов (85%) получили ≥3 линий ИТК, 4 пациента (33%) в анамнезе получали терапию понатинибом. Статус ХМЛ до алло-ТГСК: ХФ1 (n=6), ХФ3 (n=5) и БК1 (n=1). У всех пациентов использовался режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз. У 6 пациентов (42%) алло-ТГСК проведена от гаплоидентичного донора.

**Результаты и обсуждение.** Терапия АСЦ проводилась по поводу МОБ и МР у 8 и 6 пациентов соответственно. Ме уровня *BCR::ABL1* 0,115% (0,003–53%). У 8 (57%) стартовая доза АСЦ составила 80 мг в сутки, тогда как у 6 (42%) — 40 мг в сутки, деэскалация дозы выполнена в связи с гипофункцией трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде. Ме времени назначения АСЦ составила 93 день (+30...+4270). Только у 1 пациента (8%) зарегистрировано НЯ (тромбоцитопения 4 ст.). Глубокий молекулярный ответ (МО) достигнут у 12 пациентов с Ме 71 день (30–564). У 1 пациента достигнут МО 2 log и у 1-прогрессия заболевания. У 2 больных отмечено развитие оРТПХ печени 2 ст., не потребовавшее коррекции базисной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), в 2 случаях — оРТПХ кишечника 3 ст., потребовавшая терапии глюкокортикостероидами и руксолинибидом и разрешившаяся к моменту проведения анализа. У 1 пациента после гаплоидентичной алло-ТГСК



развитие оРТПХ кишечника 4 ст. на фоне ранней деэскалации базисной ИСТ. При Ме наблюдения после алло-ТГСК 495 дней 11 (79%) пациентов живы. Причинами смерти 3 больных стали прогрессирование ХМЛ ( $n=2$ ), оРТПХ кишечника 4 ст. ( $n=1$ ) (рис.).

**Заключение.** Проведение терапии АСЦ у пациентов с МР и МОБ ХМЛ в посттрансплантационном периоде демонстрирует эффективность. Риск развития РТПХ требует дальнейшей оценки в более крупных когортах.

Габеева Н. Г.<sup>1</sup>, Бидерман Б. В.<sup>1</sup>, Королева Д. А.<sup>1</sup>, Бадмажапова Д. С.<sup>1</sup>, Смольянинова А. К.<sup>1</sup>, Щецова О. О.<sup>1</sup>, Татарникова С. А.<sup>1</sup>, Чабеева Ю. А.<sup>1</sup>, Куликов С. М.<sup>1</sup>, Галстян Г. М.<sup>1</sup>, Конопля Н. Е.<sup>2</sup>, Боголюбова-Кузнецова А. В.<sup>1</sup>, Обухова Т. Н.<sup>1</sup>, Ковригина А. М.<sup>1</sup>, Сударики А. Б.<sup>1</sup>, Звонков Е. Е.<sup>1</sup>

## ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ АГРЕССИВНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ (АВЛ) С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *TP53*

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <sup>2</sup>ГУ «Республиканский НПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

**Введение.** Мутации в гене *TP53* (*mutTP53*) при АВЛ выявляются в 20–36% и приводят к нарушению регуляции апоптоза, химиорезистентности и прогрессии опухоли (D. Landsburg, 2021). Ретроспективные исследования наглядно демонстрируют неудовлетворительные результаты при применении стандартных (R-CHOP/CHOPlike) программ терапии. Показатели общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) в группе *mutTP53* достоверно ниже по сравнению с группой без мутации (*wtTP53*) ( $p < 0,001$ ), а медиана БСВ составляет 9 мес. (T. Zenz, 2017). Данные о влиянии на прогноз *mutTP53* у б-х АВЛ при применении интенсивной ХТ единичны и противоречивы из-за гетерогенности анализируемых групп и видов терапии.

**Цель работы.** Оценить частоту выявления *mutTP53* и эффективность программы R-mNHL-BFM-90 в терапии больных АВЛ с *mutTP53*.

**Материалы и методы.** С 2015 по 2023 г. в исследование включены 119 б-х АВЛ: ДВККЛ-55, HGL-2, DHL/THL13, ЛБ-11, ПМЛ-21, ПБЛ-3, ФЛ3А/В-14. Медиана возраста — 44 (18–88) года; М/Ж=62/57; IPI >2 у 66 (56%); поражение костного мозга у 10 (8%); множественные экстранодальные очаги у 40 (33%). Исследование мутаций в гене *TP53* проводили методом ВПС (высокопроизводительное секвенирование) или методом секвенирования по Сэнгеру.

**Результаты и обсуждение.** Из 119 б-х АВЛ у 29 (24%) выявлена *mutTP53*. Из них ДВККЛ 14 (25%), HGL 1 (50%), DHL/THL 2 (15%), ЛБ 6 (55%), ПМЛ 4 (19%), ПБЛ 1 (33%), ФЛ3А/В 1 (7%) случаев (табл. 1). В группе б-х с *mutTP53* при сравнении с *wtTP53* чаще отмечались случаи с IPI >2 (65% против 52%) и с ЛДГ >N (80% против 75%). Делеция 17-й хромосомы (*del17*) выявлена в 9 (23%) из 39 проанализированных случаев. В 8 из 9 (89%) случаев *del17* сочеталась с *mutTP53* (*del17+mutTP53+*) (табл. 2). В группе *wtTP53* только у 1 б-го обнаружена *del17p13*. Из 29 б-х с *mutTP53* терапию R-mNHL-BFM-90 получили 24 (83%), из них 11 (46%) в комбинации с таргетными препаратами. У 11 (37%) развились рецидив/прогрессия (Р/П). Из них в результате последующей терапии ПР достигнута у 4 (CAR-T-2, алло-ТГСК-1, ВСМА-1), ЧР у 1 (CAR-T); стабилизация у 2 (паллиативная терапия); смерть от ПЗ-4. Из 90 б-х с *wtTP53* терапию R-mNHL-BFM-90 получили 83 (92%), из них 42 (51%) в комбинации с таргетными препаратами. У 11 (12%) развились Р/П. Из них ПР достигнута у 5 (CAR-T — 2, ауто-ТГСК-1, ПХТ — 2); ЧР у 3 (ПХТ); 3 погибли от ПЗ. При медиане наблюдения 24 (2–68) мес. 3-летняя ОВ составила 81% в группе с *mutTP53* против 95% в группе с *wtTP53* ( $p = 0,0242$ ); 3-летняя БСВ 59% против 86% ( $p = 0,0004$ ) (рис.).

**Заключение.** В сравнении с историческим контролем удалось улучшить результаты лечения больных АВЛ с *mutTP53* в результате интенсификации терапии по программе RmNHL-BFM-90. Причина не ясна. Возможно, в результате митотической катастрофы (M. Castedo, 2004), вызванной интенсивной ХТ, происходят необратимые изменения, которые позволяют

в ряде случаев преодолеть *TP53*-опосредованную химиорезистентность. Для выделения группы с крайне неблагоприятным прогнозом всем больным с АВЛ необходимо определение *mutTP53* и тщательный анализ спектра мутаций на большей выборке больных. Определение показаний и тайминга для интенсивной ХТ в комбинации с современной клеточной терапией (CAR-T, ВСМА, алло-ТГСК) определяют успех в лечении этой группы больных.

Таблица 1. Характеристика 119 больных АВЛ

Характеристики	всего (n, %)	<i>mutTP53+</i> (n, %)	<i>wtTP53</i> (n, %)
<b>АВЛ</b>	119	29 (24%)	90 (76%)
Медиана возраста, лет	44	47 (18-72)	45 (20-88)
IPI >2	66 (56%)	19 (65%)	47 (52%)
ЛДГ >N	91 (76%)	23 (80%)	68 (75%)
делеция 17p.13	9 (23%)	8/11 (73%)	1/28 (4%)
комплексный кариотип	9/78 (11%)	5/20 (25%)	4/58 (7%)
<b>Гистологический вариант</b>			
ДВККЛ	55	14 (25%)	41 (75%)
GCB	22	3 (14%)	19 (86%)
non-GCB	33	11 (33%)	22 (67%)
HGL	2	1 (50%)	1 (50%)
DHL/THL	13	2 (15%)	11 (85%)
БЛ	11	6 (55%)	5 (45%)
ПМЛ	21	4 (19%)	17 (81%)
ПБЛ	3	1 (33%)	2 (67%)
ФЛЗВ	14	1 (7%)	13 (93%)
<b>Терапия</b>			
R-mNHL-BFM-90+/-X*	107 (90%)	24 (83%)	83 (92%)
R-CHOP/R-EPOCH	6	1	5
R-EPOCH/R-HMA	1	1	1
Pola-R-CHP	1	3	1
SMART-START	4		

X\* — в комбинации с таргетными препаратами.

Таблица 2. Частота выявления *del17* в зависимости от *mutTP53*

<i>del17</i> +/-	n=39
<i>mutTP53</i> + n=11	
<i>del17</i> +	8 (73%)
<i>del17</i> -	3 (27%)
<i>mutTP53</i> - n=28	
<i>del17</i> +	1 (4%)
<i>del17</i> -	27 (96%)

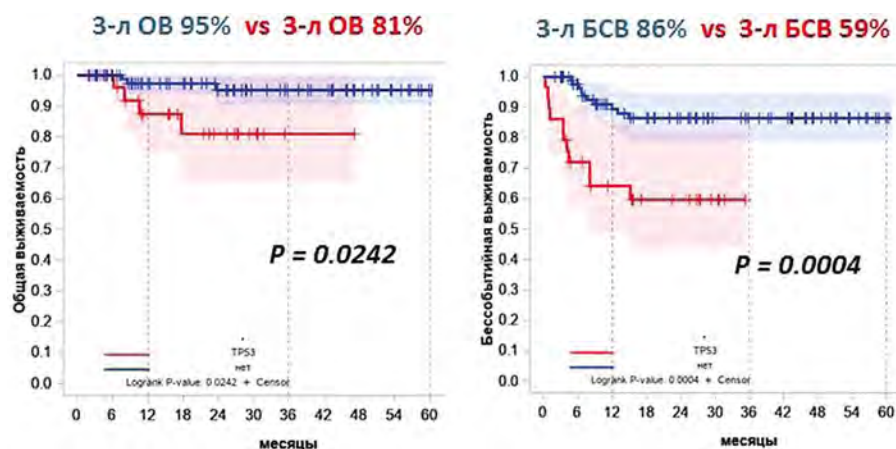


Рис.

Гилязитдинова Е. А., Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Колошейнова Т. И., Лукина Е. А., Моисеева Т. Н., Кохно А. В., Шатохина Е. А., Двирных В. Н., Ковригина А. М., Судариков А. Б.

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВАРИАНТОВ СИСТЕМНОГО МАСТОЦИТОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Системный мастоцитоз (СМ) — редкое гематологическое заболевание из группы миелоидных неоплазий. Согласно классификации ВОЗ 2022 г. СМ подразделяют на варианты с изолированным поражением костного мозга, индолентный (ИСМ), тлеющий (ТСМ), агрессивный системный мастоцитоз (АСМ), тучноклеточный лейкоз (ТКЛ) и системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим новообразованием (СМ-АГН). Все указанные варианты мастоцитоза объединяет чрезмерная пролиферация и накопление клональных тучных клеток (ТК) в одном или нескольких органах, помимо кожи. Активированные ТК выделяют медиаторы, среди которых уровень триптазы имеет диагностическое значение. Патогенез заболевания связан с возникновением соматических мутаций в генах, участвующих в регуляции активации ТК, чаще всего выявляется мутация D816V гена C-KIT. Больные СМ имеют повышенный риск анафилаксии. Течение заболевания и прогноз варьируют от многолетнего индолентного до быстропрогрессирующего АСМ, СМАГН, ТКЛ, так называемого распространенного СМ.

**Цель работы.** Описать частоту встречаемости и клинико-морфологические особенности различных вариантов системного мастоцитоза.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с мастоцитозами, наблюдавшимися в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ с 2013 по 2023 г. В соответствии критериям ВОЗ диагноз системного мастоцитоза был установлен 102 пациентам.

Соотношение мужчины: женщины 1: 1,3 (44:58), диапазон возраста 21–80 лет на момент установления диагноза.

**Результаты и обсуждение.** Среди 102 больных СМ индолентный вариант диагностирован у 51 (50%) пациента, изолированное поражение костного мозга было выявлено в 4 (4%) случаях, тлеющий вариант — 12 (11,7%), агрессивный СМ — 18 (17,6%), СМ-АГН — 14 (13,7%), тучноклеточный лейкоз — 3 (3,0%) пациента. Случаи распространенного мастоцитоза составили 34,0% наблюдений. Частота поражения кожи уменьшалась по мере нарастания агрессивности варианта СМ: индолентный СМ в 95% случаев, тлеющий СМ — 58,3%, СМ-АГН — 32%, агрессивный СМ — 25%. Случаи анафилаксии выявлены у 75% больных костномозговой формой СМ, при индолентном СМ — 28%, тлеющем СМ — 30%, в 1 случае тучноклеточного лейкоза. Нормальный уровень триптазы отмечен у 8,3% больных, выше 200 мкг/л в 12% наблюдений. Среди обследованных мутация D816V в гене C-KIT не выявлена в 32%, положительный результат у 68% больных СМ. У всех пациентов, независимо от статуса мутации D816V в гене C-KIT выявлено поражение костного мозга при гистологическом исследовании трепанобиопсии в виде атипичной тучноклеточной инфильтрации, что является главным критерием диагностики СМ.

**Заключение.** Системный мастоцитоз — гетерогенная группа тучноклеточных новообразований с разнообразной клинической картиной, вариабельным течением. Отсутствие кожного поражения не исключает диагноз системного мастоцитоза. Случаи распространенного СМ составили 34% наблюдений.

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

## ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ: НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНАЯ КОМБИНАЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ИНДОЛЕНТНЫМИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

ФГБОУ ВО «Клиники СамГМУ»

**Введение.** Одним из распространенных онкогематологических заболеваний принято считать неходжкинские лимфомы (НХЛ), которые разделяют на индолентные и агрессивные. Несмотря на то что индолентные НХЛ могут не требовать немедленной терапии, заболевание нередко бесконтрольно рецидивирует, вынуждая докторов использовать следующую линию терапии. Применение большого количества химиотерапевтических агентов часто вызывает осложнения, среди которых самое распространенное — кардиотоксичность (КТ).

**Цель работы.** Выявить наиболее эффективную комбинацию лабораторно-инструментальных маркеров ранней КТ у больных с индолентными НХЛ.

**Материалы и методы.** На базе ФГБОУ ВО Клиник «СамГМУ» МЗ РФ проспективно было отобрано 59 пациентов с диагнозом индолентная НХЛ, которым показана противоопухолевая иммунохимиотерапия. Исследование является частью результатов проведения клинической апробации, одобренной к реализации МЗ РФ от 2022 года. Пациенты были сопоставимы по основным параметрам, что позволило объективно оценить полученные результаты. Анализ больных проводился в три этапа: до лечения, после 3 и 6 курсов терапии. Все пациенты были поделены: у основной группы были комплексно проанализированы лабораторные и инструментальные маркеры КТ, контрольной — проведена оценка интервала QTc и ФВ ЛЖ, применяемые в рутинной клинической практике.

**Результаты и обсуждение.** На старте ФВ ЛЖ у пациентов основной и контрольной группы составила  $57,3 \pm 2,1$  и  $54,0 \pm 2,79\%$  соответственно, ПД ЛЖ —  $20,4 \pm 0,11\%$  в основной группе, интервал QTc —  $374 \pm 51$  и  $312 \pm 47$  мсек., НУП —  $75 \pm 8,1$  пг/мл, тропонин Т —  $14,2 \pm 2,2$  нг/л, что соответствовало критериям абсолютной нормы. На втором визите после 3 курсов проведенной терапии ФВ ЛЖ и ПД ЛЖ у обеих групп больных закономерно снижались, интервал QTc и уровень НУП — увеличивались, а тропонин Т не демонстрировал значимых изменений ни в одну сторону. При этом статистически значимым параметром была ПД ЛЖ (где  $p < 0,05$ ). В то же время, 4 (13%) пациента основной и 3 (10,3%) пациента контрольной группы имели клинические проявления КТ. После 6 курсов противоопухолевой терапии ФВ ЛЖ составила  $46,0 \pm 2,1\%$  и  $45,4 \pm 1,97\%$



Рис. Дизайн исследования пациентов с индолентными НХЛ

(где  $p < 0,05$ ), ПД ЛЖ —  $14,1 \pm 0,32\%$  (где  $p < 0,05$ ), QTc —  $391 \pm 44$  мсек. и  $364 \pm 51$  мсек (где  $p = 0,31$  и  $p = 0,48$ ), НУП —  $231 \pm 16,6$  пг/мл (где  $p < 0,05$ ), тропонин Т —  $13,92 \pm 1,9$  нг/л (где  $p = 0,87$ ). По окончании исследования 13 пациентов (22%) из всех включенных имели проявления КТ. Резюмируя полученные данные, отмечено, что наибольшую диагностическую ценность представляет ПД ЛЖ. Менее чувствительными маркерами оказались изменения ФВ ЛЖ и уровня НУП. Большой процент выявления кардиотоксичности зарегистрирован в основной группе (26%) по сравнению с контрольной (17%) ввиду применения широкого спектра диагностических методов.

Таблица. Результаты анализа лабораторных и инструментальных маркеров кардиоваскулярной токсичности

Визит / Параметр	V1		V2		$P_{V1-2 (p < 0,05)}$	V3		$P_{V1-3 (p < 0,05)}$
	О	К	О	К		О	К	
ФВЛЖ, %, М (SD)	57,25 (2,1)	54,0 (2,79)	54,2 (1,7)	51,9 (1,31)	0,13/ 0,08	46,0 (2,1)	45,4 (1,97)	<0,05/<0,05
ПД ЛЖ, %, М (SD)	20,4 (0,11)	—	15,1 (0,17)	—	<0,05	14,1 (0,32)	—	<0,05
QTc, мсек, М (SD)	374 (51)	312 (47)	381 (16)	320 (21)	0,48/0,52	391 (44)	364 (51)	0,31/0,49
hs-TnT, нг/л, М (SD)	14,2 (2,2)	—	14,1 (2,4)	—	0,91	13,92 (1,9)	—	0,87
НУП, пг/мл, М (SD)	75 (8,1)	—	81 (6,13)	—	0,23	231 (16,6)	—	< 0,05

Примечание: количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения М (SD),  $\chi^2$  — критерий согласия Пирсона;  $p$  — уровень значимости при сравнении признаков. Сокращения: ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ПД ЛЖ — продольная деформация левого желудочка, QTc — скорректированный интервал QT, hs-TnT — высокочувствительный тропонин Т, НУП — натрийуретический пептид.

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

## МЕТОДЫ РЕВИЗИОННОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** В связи с ростом числа эндопротезирований суставов у пациентов с гемофилической артропатией, неуклонно отмечается и рост количества ревизионных эндопротезирований коленного и тазобедренного сустава.

**Цель работы.** Определить оптимальные методы ревизионного эндопротезирования, которые применяются при различных причинах развития нестабильности компонентов эндопротезов у пациентов с гемофилией.

**Материалы и методы.** Проанализировано 50 историй болезни пациентов с гемофилической артропатией, которым проведено ревизионное эндопротезирование коленных или тазобедренных суставов. Все операции проведены в отделении реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией НМИЦ гематологии МЗ РФ в период с 2020 по 2023 год.

**Результаты и обсуждение.** Всего за период с 2020 по 2023 год в отделении реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией НМИЦ гематологии МЗ РФ проведено 50 операций (100%) ревизионного эндопротезирования. По поводу асептической нестабильности (из-за расшатывания компонентов эндопротеза, тугоподвижности, в результате естественного износа

компонентов эндопротеза, перегрузки, травмы или остеопорозных изменений в костной ткани протезированных суставов), выполнено 27 (54%) оперативных вмешательств, с заменой всех компонентов эндопротеза или одного из компонентов эндопротеза, с использованием как компонентов для первичного эндопротезирования, так и ревизионных эндопротезов. В связи с развившейся перипротезной инфекцией выполнено 23 (46%) этапных эндопротезирований с удалением компонентов эндопротеза и установкой артикулирующего или блокирующего спейсера с использованием специального костного цемента, импрегнированного антибактериальным препаратом.

**Заключение.** Данное исследование показало, что в настоящее время на первом месте среди методов, применяемых при ревизионном эндопротезировании, связанном с асептической нестабильностью, находится метод, требующий замены одного или нескольких компонентов эндопротеза с применением специального ревизионного эндопротеза. Наиболее эффективным методом ревизионного эндопротезирования, применяемого при нестабильности, вызванной перипротезной инфекцией, является двухэтапное ревизионное эндопротезирование с использованием антибактериального цементного спейсера и длительного применения антибактериальной терапии.

Горенкова Л. Г., Мангасарова Я. К., Багова М. О., Ковригина А. М., Кравченко С. К., Клебанова Е. Е., Магомедова А. У., Нестерова Е. С., Марголин О. В., Звонков Е. Е.

## КАК Я ЛЕЧУ ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ?

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) — редкая группа лимфопролиферативных заболеваний (не более 5–6 случаев на 1000000 населения в год). Несмотря на различные патоморфологические и биологические особенности, практически для всех форм характерно агрессивное течение и неблагоприятный прогноз. При применении стандартных химиотерапевтических подходов удается достичь не более 30% 5-летней общей выживаемости (ОВ), при этом показатели бессобытийной (БСВ), беспрогрессивной (БПВ) выживаемости варьируют в зависимости от нозологической формы заболевания. Используя персонализированные подходы в зависимости от нозологической формы ПТКЛ, удается получить лучшие результаты противоопухолевого ответа, однако эти исследования ограничены малым количеством пациентов.

**Цель работы.** Оценить протоколы лечения для разных форм ПТКЛ.

**Материалы и методы.** Мы аккумулировали наш 12-летний собственный опыт на большой когорте больных (724 пациента с Т-клеточными лимфомами, из них 430 составили кожные формы, 110 пациентов — лейкоэмические варианты (БГЛ) и 184 отнесены к группе периферических Т-клеточных лимфом).

**Результаты и обсуждение.** Распределение пациентов по нозологическим группам: в 28,8% случаев верифицирован диагноз АИТЛ ( $n=53$ ), в 27,1% — анапластическая крупноклеточная АЛК-позитивная лимфома (АККЛ АЛК+) ( $n=50$ ), в 24,5% — анапластическая крупноклеточная АЛК-негативная лимфома (АККЛ АЛК-) ( $n=45$ ), в 9,3% — периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная (ПТКЛн) ( $n=17$ ), в 6,5% — экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома (ЭКТКЛ) ( $n=12$ ), в 3,8% — ИТКЛ ( $n=7$ ). В общей группе пациентов 3-летняя ОВ и БРВ составили 76 и 70% соответственно. Исторически оправданная высокодозная химиотерапия



по программе NHL BFM-90 в лечении АККЛ АЛК+ позволяет достичь 10-летней ОВ и БСВ 87% и 84% соответственно, однако, по данным промежуточного рандомизированного исследования сравнительной эффективности высокодозной химиотерапии (ВХТ) и менее токсичной программы СНОЕР, последняя не уступает по результативности: 5-летние ОВ и БРВ составляют 93 и 88% соответственно. Высокие показатели выживаемости пациентов с ИТКЛ достигнуты при применении ВХТ по программе ЛБ-М-04 с последующей ауто-ТГСК в первой линии терапии: 5-летние ОВ и БРВ составили 79 и 74% соответственно. Показана положительная роль поддерживающей терапии АИТЛ: 5-летние ОВ и БСВ при ее наличии составили 75 и 49% против 41 и 20% в случае ее отсутствия. Оценена роль

аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (ауто-ТГСК) при всех ПТКЛ: 5-летние ОВ и БСВ составили 82 и 58% в сравнении с 67 и 49% без ауто-ТГСК. Выполнение аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ) даже в терапии рецидивов продемонстрировало успех данной опции лечения — 9 из 11 пациентов живы в ремиссии заболевания.

**Заключение.** Анализ собственных данных показал более высокую результативность персонализированной терапии некоторых форм ПТКЛ, обоснованность опции поддерживающей терапии АИТЛ, отсутствие превосходства ВХТ перед СНОЕР при АККЛ АЛК+ и подтвердил необходимость использования ауто-ТГСК и алло-ТКМ в лечении периферических Т-клеточных лимфом.

Грачев А. Е., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Цой Ю. А., Королева Д. А., Шухов О. А.

## ТЕРАПИЯ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОЖЕ 65 ЛЕТ С ФАКТОРАМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** МВ крайне гетерогенна по клиническим проявлениям, ответу на лечение, прогнозу. Общий ответ при использовании классических лечебных программ — 75–90%, а частота достижения полных ответов крайне мала — от 3 до 7%. В настоящее время не разработано риск адаптированного подхода к терапии молодых пациентов с факторами неблагоприятного прогноза.

**Цель работы.** Изучение эффективности интенсивной индукционной иммунохимиотерапии и ее сочетания с таргетными препаратами и последующей ауто-ТГСК.

**Материалы и методы.** Включены 30 пациентов. Средний возраст 51 год (33–65 лет), 18 мужчин. Согласно R-IPSSWM 4 пациента относились к группе низкого риска, однако у них было массивное экстрамедулярное поражение, что является независимым фактором неблагоприятного прогноза, 18 и 8 пациентов были в группах среднего и высокого риска соответственно. Гипервискозный синдром был у 17 (57%) пациентов, анемия у 30 (100%), Нб — 81,5 г/л (44–117 г/л), тромбоциты  $<100 \times 10^9/\text{л}$  у 4 (13%), гемолиз у 4 (13%), криоглобулинемия у 5 (16,6%), ЛАП у 25 (83%), спленомегалия у 15 (50%), В-симптомы у 28 (93%). ЛДГ  $>250$  Е/л — у 15 (50%) и альбумин  $<30$  г/л — у 11 (36,6%),  $\beta_2$ -микроглобулин  $>4$  мг/л у 22 (73%) больных. Средние значения

PIgM — 46,9 г/л (9,9–78 г/л). Мутация *MYD88* — *L265P* была у 23 (76,6%) и *del-17p* у 2 (6,6%) пациентов.

**Результаты и обсуждение.** С февраля 2017 г. по июнь 2023 г. терапия проведена 30 пациентам. Пяти больным провели 4 курса по ротирующей схеме R— EPOCH/R-BAC. У 25 пациентов использована схема R-EPOCH/R-BAC в комбинации с ибрутинибом. Ауто-ТГСК проведена 18 пациентам. Режим высокодозной консолидации СЕАМ получили шестеро, у 12 пациентов впервые был использован новый режим — сочетание программы СЕАМ с анти CD38 моноклональным антителом — даратумумабом (DaraBEAM). Ответ оценивали с использованием модифицированных критериев IWWM-6. Общий ответ составил 100%, частичный ответа (ЧО) — 100%, очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — 63% и ПО — 36,5% (см. рис. 1). При медиане наблюдения 48 месяцев, 5-летняя ОВ составила 91,6%, частота прогрессии — 10%. Прогрессия заболевания произошла у двух пациентов через 24 и 36 мес, у них не было ауто-ТГСК. Два пациента умерли от COVID-19 пневмонии, у одного был ПО, у второго ЧО. В группе пациентов, получивших иммунохимиотерапию с ибрутинибом и последующую высокодозную консолидацию по программе Dara-BEAM отмечена тенденция к увеличению частоты ПО по сравнению с остальными больными — 49% и 29% соответственно (рис. 2).

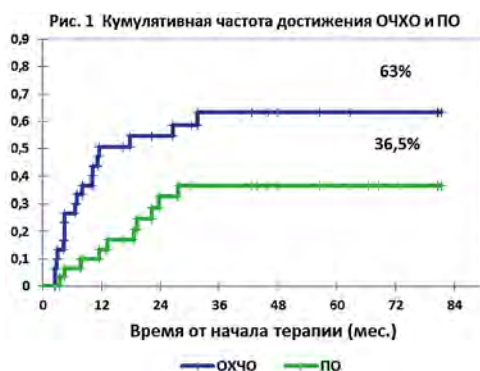


Рис. 1

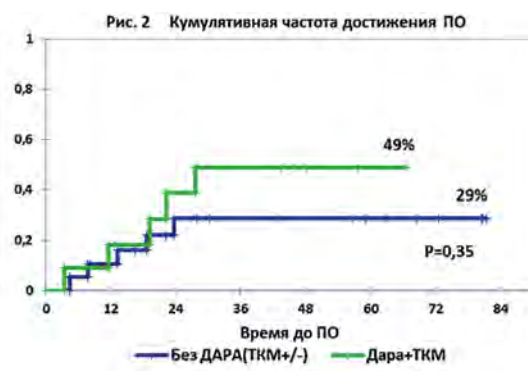


Рис. 2

нению с остальными больными — 49% и 29% соответственно (рис. 2).

**Заключение.** Программа R-EPOCH/R-BAC с ибрутинибом и последующей высокодозной консолидацией с поддержкой ауто-СКК высокоэффективная и безопасная лечебная опция для терапии МВ высокого риска. Реализована концепция «стоп» терапии при использовании таргетных препаратов, что делает ее экономически выгодной. Использование высокодозной консолидации по программе Dara-BEAM увеличивает эффективность лечения. Для повышения достоверности данных мы продолжим исследование.

Гурьянова М. А.<sup>1</sup>, Шухов О. А.<sup>1</sup>, Чельшева Е. Ю.<sup>1</sup>, Петрова А. Н.<sup>1</sup>, Быкова А. В.<sup>1</sup>, Немченко И. С.<sup>1</sup>, Гаврилова Л. В.<sup>2</sup>, Степанова Е. А.<sup>1</sup>, Цыба Н. Н.<sup>1</sup>, Туркина А. Г.<sup>1</sup>

## ВОЗМОЖНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ТЕРАПИИ СНИЖЕННЫМИ ДОЗАМИ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <sup>2</sup>ГБУЗ «Республиканская клиническая больница № 4», г. Саранск, Республика Мордовия

**Введение.** У части больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) на терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) развиваются нежелательные явления (НЯ), что требует снижения дозы препаратов. По литературным данным, длительная терапия сниженными дозами ИТК является безопасной у больных с оптимальным молекулярным ответом (МО).

**Цель работы.** Оценить сохранение МО на терапии сниженными дозами ИТК и определить долю больных с разрешением НЯ после снижения дозы ИТК в рамках проспективного исследования READIT-2020.

**Материалы и методы.** Исследование состоит из двух фаз: 1) наблюдение на сниженных дозах ИТК  $\geq 12$  месяцев (мес.), состоящая

из 2 этапов; 2) наблюдение в ремиссии без лечения. Критерии включения для 1-го этапа исследования: взрослые больные ХМЛ в хронической фазе, длительность терапии ИТК  $\geq 3$  лет, БМО  $\geq 2$  лет и глубокого МО  $\geq 1$  года. Потерей БМО являлось повышение уровня  $BCR::ABL1 > 0,1\%$ , потерей глубокого МО —  $> 0,01\%$ . При потере БМО доза ИТК повышалась на +1 уровень от той, на которой произошел молекулярный рецидив.

**Результаты и обсуждение.** С 12.2019 по 12.2021 в исследование включено 103 пациента. Медиана (Ме) длительности терапии ИТК, БМО и глубокого МО при включении составила 7 лет (319,7 года), 3,3 года (2–12,6 года) и 2,5 года (1,2–10,5 года), соответственно. Терапия ИТК, дозы препаратов и количество больных на терапии каждой из доз ИТК на момент включения представлены в табл. Первый этап фазы редукции доз ИТК (минимум 6 мес.) завершили 77 пациентов (62 — на терапии иматинибом, 15 — на терапии ИТК2). Ме длительности наблюдения на терапии ИТК в дозах 1 этапа составила 6 мес. (6–27 мес.). Потеря БМО была выявлена у 1 больного (1,3%), потеря глубокого МО — у 4 больных (5,2%). Потеря глубокого МО была зафиксирована только у больных на терапии иматинибом. Второй этап фазы редукции доз ИТК (минимум 6 мес.) завершили 90 пациентов (61 — на терапии иматинибом, 29 — на терапии ИТК2). Ме длительности наблюдения на терапии ИТК в дозах 2-го этапа составила 6 мес. (1–26 мес.). Потеря БМО была констатирована у 4 пациентов (6,5%), потеря глубокого МО — у 15 больных: на терапии иматинибом — у 12/61 больных (19,6%), на терапии ИТК2 — у 3/29 пациентов (10,3%). Потеря БМО на обоих этапах фазы деэскалации была выявлена только у больных на терапии иматинибом (рис.). Всем больным с потерей БМО на терапии сниженными дозами иматиниба ( $n=5$ ) доза препарата была повышена на +1 уровень. В результате у всех пациентов через 3 месяца БМО был восстановлен. При включении у 48 пациентов (47%) отмечались НЯ терапии 1–2-й степени:

у 39 пациентов (81%) — на терапии иматинибом, у 9 пациентов (19%) — на терапии ИТК2. После снижения дозы у 35 пациентов (73%) НЯ полностью разрешились.

**Закключение.** Терапия сниженными дозами ИТК у больных с глубоким МО  $\geq 1$  года является безопасной опцией лечения при условии регулярного молекулярного мониторинга. По нашим данным, более чем у 90% больных сохраняется БМО. У всех больных с потерей БМО на терапии сниженными дозами иматиниба после повышения дозы уже препарата через 3 месяца БМО был восстановлен. Выявлено, что более чем у 70% больных с НЯ после снижения дозы ИТК токсичность полностью разрешилась.

Препарат	Фаза редукции доз				Фаза РБЛ	
	1 этап		2 этап		Изначальная доза ИТК (мг)	Отмена терапии
	Изначальная доза ИТК (мг) $n=77$	Сниженная доза 1 этапа редукции доз ИТК (мг)	Изначальная доза ИТК (мг) $n=17$	Сниженная доза 2 этапа редукции доз ИТК (мг)		
Иматиниб ( $n=67$ )	600-400 ( $n=62$ )	300	300 ( $n=3$ )	200	200 ( $n=4$ )	
Нилотиниб ( $n=22$ )	800-600 ( $n=10$ )	400	400 ( $n=10$ )	200	200 ( $n=3$ )	
Дазатиниб ( $n=6$ )	100-70 ( $n=4$ )	50	50 ( $n=2$ )	25	25 ( $n=0$ )	
Бозутиниб ( $n=5$ )	500 ( $n=1$ )	300	300 ( $n=2$ )	200	200 ( $n=2$ )	

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

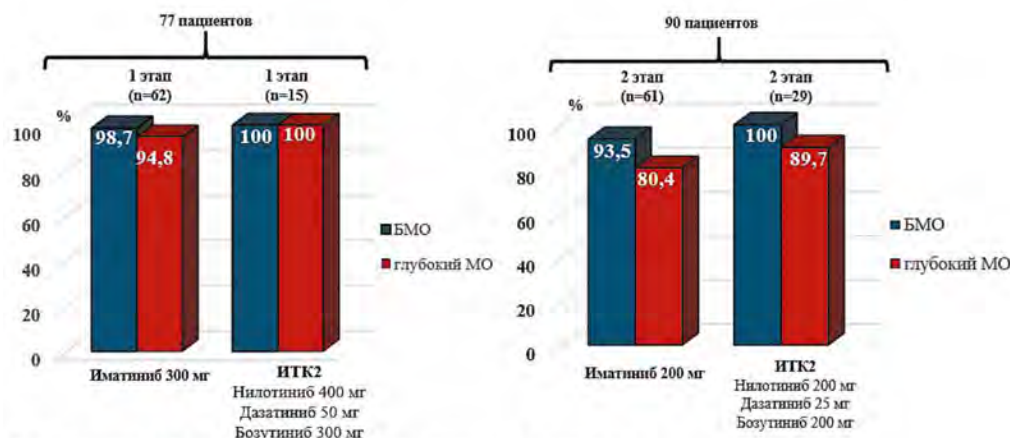


Рис. Сохранение БМО и глубокого МО на терапии сниженными дозами ИТК

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

## КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Введение.** Сердечно-сосудистые осложнения, возникающие в процессе терапии злокачественной опухоли, существенно снижают качество жизни пациентов, а в некоторых случаях — приводят к росту смертности среди больных в безрецидивный период. Появление междисциплинарного направления «кардиоонкология» способствовало активизации анализа клинических фенотипов кардиотоксичности (КТ), поиска маркеров ранней дисфункции миокарда, внедрения новых подходов к ведению пациентов со злокачественными опухолями.

**Цель работы.** Провести сравнительный анализ современных методов диагностики КТ и выявить положительные стороны и трудности каждого метода.

**Материалы и методы.** В процессе изучения современных методов диагностики КТ проанализированы отечественные и зарубежные литературные данные на платформах: Кокрановская библиотека (Cochrane Library), PubMed, научной электронной библиотеки Elibrary, UpToDate. Основными критериями отбора медицинских данных были: исследования, содержащие метаанализ с когортным контролем, случай-контролем или вложенным дизайн-случай-контролем; систематические обзоры; публикация данных в период с января 2020 по сентябрь 2023 года.

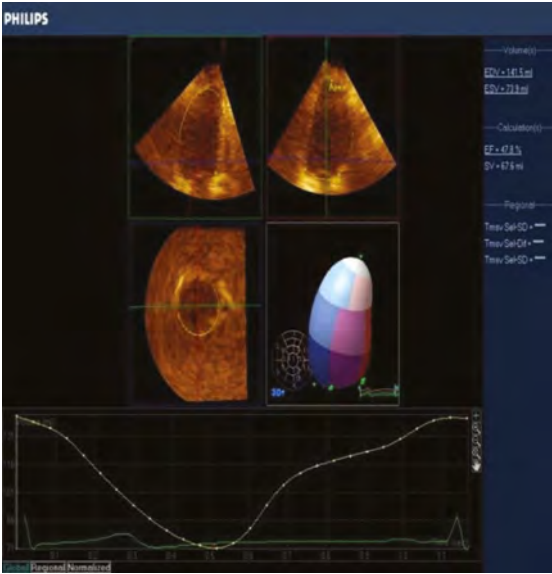
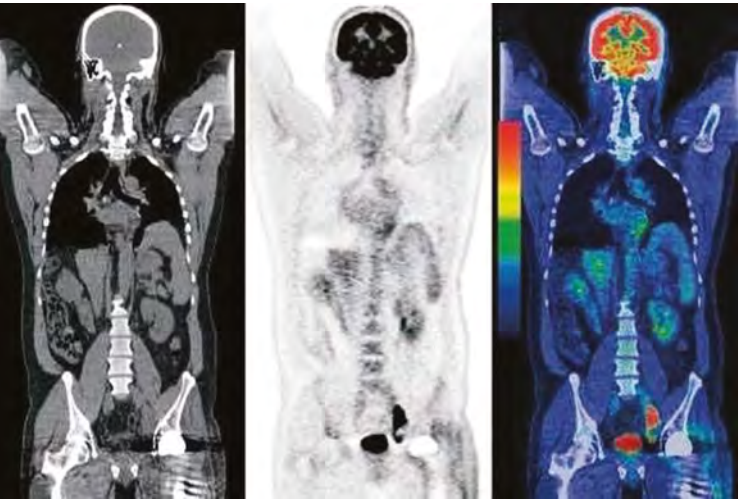
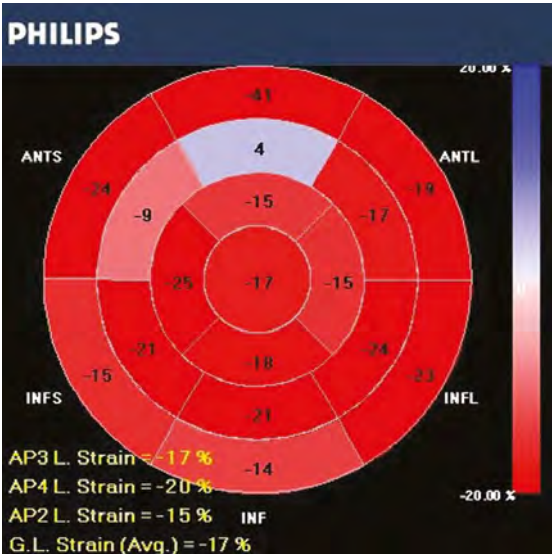
**Результаты и обсуждение.** В последние годы активно обсуждаются лабораторные, инструментальные, генетические предикторы сердечно-сосудистых осложнений. Высокочувствительные тропонины (hs-Tn) и натрийуретический пептид (НУП). Лабораторные маркеры обладают высокой чувствительностью и специфичностью, широкой доступностью, для реализации исследований необходим небольшой объем финансовых затрат. Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) с расчетом скорректированного интервала QT (QTc). Общепринятым фактором риска КТ согласно гайдлайну европейского общества кардиологов считают увеличение QTc более 450 мсек. Трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) с анализом сократимости миокарда «золотой стандарт» верификации КТ. Основным критерием, анализируемым в рамках КТ, считают расчет фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Другим, более чувствительным маркером КТ считают глобальную продольную систолическую деформацию ЛЖ (global longitudinal strain, ПД ЛЖ), которая существенно опережает по информативности ФВ ЛЖ. Позитронно-эмиссионная томография, сочетанная с компьютерной томографией с радиофарм-препаратом (РФП-ПЭТ/КТ). Метод предоставляет данные о начальной стадии ремоделирования сосудов сердца. В условиях реальной клинической практики, метод не применяется ввиду высокой



стоимости исследования, наличия трудностей в подготовке пациента и внушительных профессиональных ресурсов для интерпретации полученных результатов. *Генетические полиморфизмы.* Метод является наиболее перспективным направлением в изучении КТ. В 2022 году выделено несколько генетических полиморфизмов, достоверно ассоциированных с возникновением КТ.

**Заключение.** Ранняя верификация КТ во многом способна реализовываться благодаря внедрению новых, более современных методов визуализации сердечной ткани и изучению генетических предикторов наступления КТ. Все это позволит снизить отдаленные неблагоприятные клинические проявления и повысить показатели выживаемости у онкогематологических пациентов.

	Arrhythmia	Cardiomyopathy	Arterial vascular disease	Venous thromboembolism	Pulmonary hypertension	Systemic hypertension	Pericardial disease	Valvular heart disease
<b>Conventional chemotherapies</b>								
Anthracyclines (doxorubicin, epirubicin)		✓						
Alkylating agents (cyclophosphamide, melphalan)	✓	✓	✓					
Antimetabolites (5-fluorouracil, capecitabine, cytarabine)		✓	✓				✓Cytarabine	
Microtubule-binding agents (paclitaxel)	✓		✓					
Platinum-based therapy (cisplatin)			✓	✓		✓		
Antibiotic (doxorubicin)					✓			
Immunomodulatory drugs (thalidomide)	✓			✓				
<b>Targeted agents</b>								
Proteasome inhibitors (bortezomib, carfilzomib)		✓	✓			✓		
HDAC inhibitors (vorinostat)	✓							
CDK4/CDK6 inhibitors (ribociclib)	✓							
mTOR inhibitors (everolimus)	✓	✓	✓	✓		✓		
HER2 inhibitors (pertuzumab, trastuzumab)		✓						
VEGF inhibitors (bevacizumab, sunitinib)		✓	✓	✓		✓		
BCR-ABL1 inhibitors (dasatinib, nilotinib, ponatinib)	✓		✓	✓		✓Dasatinib		
BTK inhibitors (ibrutinib)	✓							
ALK inhibitors (alectinib, ceritinib, crizotinib)	✓					✓		
BRAF inhibitors (dabrafenib)	✓	✓						
MEK inhibitors (binimetinib, cobimetinib, trametinib)	✓	✓				✓		
<b>Immunotherapies</b>								
Immune checkpoint inhibitors	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
CAR T cell therapy	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
<b>Other therapies</b>								
Radiation therapy	✓	✓	✓		✓		✓	✓



Двирнык В. Н., Захарько Е. И., Рыбкина Е. Б., Дрокова Д. Г., Лавришинец К. А., Сергеева А. М., Наумова И. Н., Чулкова А. А., Кохно А. В.

АЛГОРИТМ ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОМОНОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА, ВКЛЮЧАЮЩИЙ АНАЛИЗ СУБПОПУЛЯЦИЙ МОНОЦИТОВ С КЛАССИЧЕСКИМ И НЕКЛАССИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** В классификации ВОЗ 2022 г. малым диагностическим критерием хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ) является доля классических моноцитов CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> (MO1) ≥94% среди популяции зрелых моноцитов. Этот показатель может снижаться при сопутствующих воспалительных заболеваниях. В этом случае при иммунофенотипическом исследовании методом проточной цитометрии (ИФТ) может наблюдаться увеличение количества промежуточных моноцитов, формирующих паттерн «луковицы». Также по литературным данным дополнительным критерием в пользу ХММЛ может служить снижение доли неклассических моноцитов CD14<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup> (MO3) <1,13%.

**Цель работы.** Сравнить ИФТ характеристики субпопуляций зрелых моноцитов у пациентов с ХММЛ и пациентов с моноцитозом

при других новообразованиях гемопоэтической природы или при хронических воспалительных заболеваниях.

**Материалы и методы.** В исследование включены 90 пациентов с моноцитозом периферической крови ≥0,5×10<sup>9</sup>/л, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2019 по 2023 год. 67 из 90 были пациенты с верифицированным диагнозом ХММЛ (Ме возраста 63 г., ж/м: 28/39). Из них 46 специфическую терапию не проводили, а 21 из 67 — получали специфическую терапию. Группу сравнения составили 23 пациента с моноцитозом при других новообразованиях гемопоэтической природы (n=20) или хронических воспалительных заболеваниях (n=3), далее «не ХММЛ» (Ме возраста 60 л., ж/м: 13/10). Всем пациентам выполнено ИФТ исследование ПК на проточном цитометре FACS Canto 10-color (Becton Dickinson).



**Результаты и обсуждение/** В группе ХММЛ без предшествующей терапии доля МО1 была статистически значимо выше (Ме 96,3%, разброс 39,3–100%). У пациентов с ХММЛ и предшествующей специфической терапией отмечено снижение доли МО1 (Ме 89,6%, разброс 41,0–100%), далее они не включались в анализ (рис. 1). У пациентов с ХММЛ без предшествующей терапии доля неклассических моноцитов была статистически значимо ниже (Ме 0,3%, разброс 0–5,4%) (рис. 2). Для определения чувствительности и специфичности ИФТ метода использовали алгоритм, основанный на последовательной оценке доли МО1 и МО3 у пациентов с моноцитозом  $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$  (рис. 3). В группе ХММЛ без предшествующей терапии МО1  $\geq 94\%$  были определены у 30 из 46 пациентов, среди оставшихся 16 из 46 паттерн «луковицы» не выявлен, а МО3  $< 1,13\%$  детектированы у 10 из 16 пациентов. Согласно алгоритму, выявлено 40 из 46 пациентов с вероятным ХММЛ. Чувствительность метода составила 87%. В группе сравнения число пациентов, у которых ХММЛ маловероятно, было 20 из 23. Специфичность метода составила 87%.

**Заключение.** Исследование показало высокую чувствительность и специфичность метода ИФТ, использующего анализ субпопуляций моноцитов с классическим и неклассическим фенотипом. Данный метод анализа зрелых моноцитов позволяет включить его в алгоритм диагностики ХММЛ.

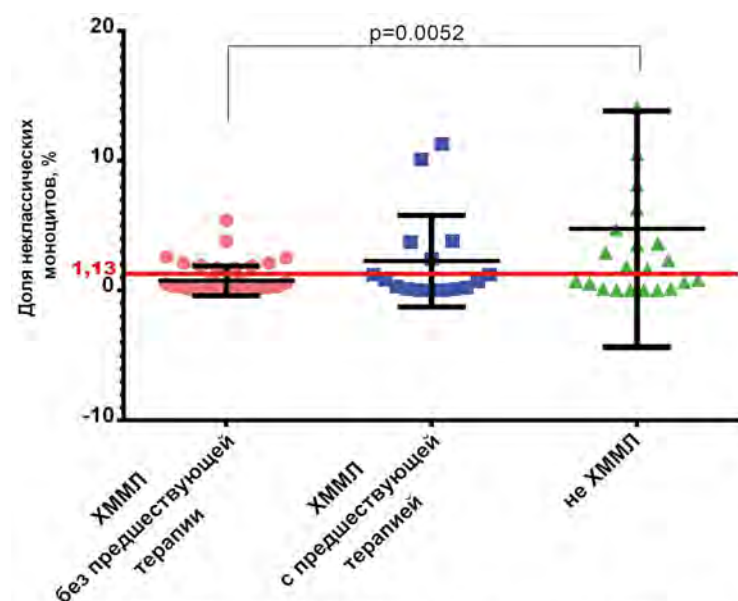


Рисунок 2. Распределение доли классических моноцитов у пациентов с моноцитозом периферической крови  $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ .

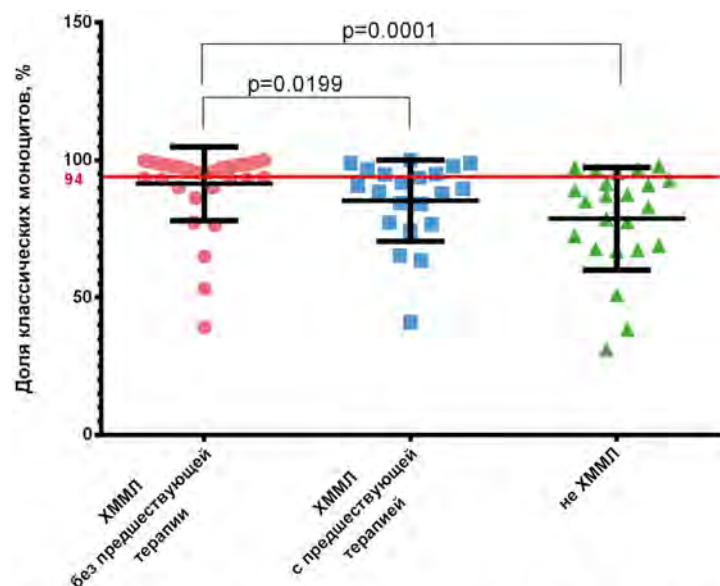


Рисунок 1. Распределение доли классических моноцитов у пациентов с моноцитозом периферической крови  $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ .

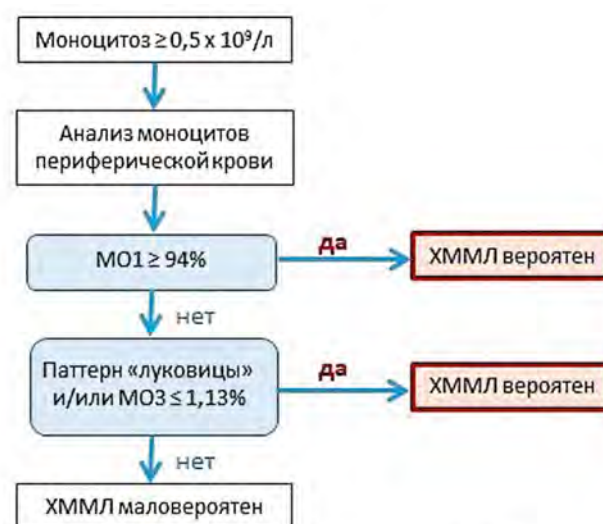


Рисунок 3. Алгоритм ИФТ диагностики ХММЛ

Джулакан У. Л., Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Менделеева Л. П., Троицкая В. В., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н.

### ЭКСПЕРТИЗА КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ: ВОПРОСЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** В связи со вступлением в силу Приказа Минздрава России от 19.02.2021 г. № 116н (Порядок по профилю «Онкологии») и в связи с пересечением случаев оказания МП по заболеваниям, входящих в рубрики С81-96 и D45-47 МКБ-10, все чаще неправильно трактуется действующий Приказ Минздрава от 15.11.2012 г. № 930н (Порядок по профилю «гематология»). При проведении медико-экономической экспертизы (МЭЭ) и экспертизы качества медицинской помощи (ЭКМП) экспертами запрашиваются лицензии на выполнения работ (услуг) по профилю «онкология», наличие у врача-гематолога сертификата или свидетельства об аккредитации по специальности «онкология», наличие онкологического консилиума (ОК) в медицинской документации при оказании МП при опухолевых ЗСК. Актуальным является обоснование неправомерности указанных требований экспертами.

**Цель работы.** Обоснование оказания МП по профилю «гематология» без требования лицензирования по профилю «онкология», а также правомерность проведения ОК.

**Материалы и методы.** Материалом для анализа служили нормативно-правовые акты, регламентирующие оказания МП, экспертные заключения МЭЭ и ЭКМП.

**Результаты и обсуждение.** Анализ нормативно-правовых документов позволил обосновать основные положения соблюдения норм при оказании МП при опухолевых ЗСК. Исходя из определения ст. 37 ФЗ от 21.11.2011 № 323-ФЗ, ясно, что МП оказывается в соответствии с Приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 930н, который определяет, что МП оказывается врачом-гематологом при заболеваниях с кодами МКБ-10: С81–С96, D45–D47, D50–D89 и т.д. Норма п. 6а) Положения о лицензировании медицинской деятельности Постановления Правительства РФ от 01.06.2021 № 852 устанавливает как обязательное лицензионное требование соблюдение порядков оказания МП. Квалификационные требования для врача-гематолога не подразумевают наличие сертификата или свидетельства об аккредитации по специальности «онкологии», а трудовая функция А/02.8 Профессионального стандарта «Врач-гематолог» (Приказ

Минтруда России от 11.02.2019 № 68н) определяет назначение специфической таргетной, химио-, иммунотерапии пациентам с ЗСК, контроль его эффективности и безопасности. Порядок по профилю «гематология» не содержит указания проведения ОК, а оказание МП в соответствии с Программой госгарантий осуществляется при наличии медицинских показаний, решения соответствующей врачебной комиссией (консилиумом), заключением федерального центра, в т.ч. с применением телемедицинских технологий. Это положение соответствует п. 17 Приказа Минздрава России от 19.03. 2021 № 231н

о своевременности проведения консилиума врачей после первичного установления онкологического заболевания.

**Заключение.** МП по профилю «гематология» оказывается врачом-гематологом при наличии лицензии на работы (услуги) по профилю «гематология». Врач-гематолог для выполнения трудовых функций должен иметь только сертификат или свидетельство об аккредитации по специальности «гематология». Требования ОК экспертами неправомерно — медицинская документация должна содержать протокол консилиума врачей или решение врачебной комиссии.

Джулакян У. Л. Коробкова А. А., Бойко Н. В., Левченко О. К., Гапонова Т. В.

ПОДГОТОВКА КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ КАДРОВ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Качество медицинской помощи (МП) регламентировано в законодательстве РФ, где одним из ключевых факторов является наличие необходимого количества медицинских работников и уровень их квалификации. Специализация по трансфузиологии возможна в ординатуре и дополнительным профессиональным образованием (ДПО) — профессиональной переподготовкой (ПП). Также с 01.01.2022 утвержден допуск к профессиональной деятельности путем аккредитации. Анализ подготовки кадров представляет большой интерес.

**Цель работы.** Анализ проблемных вопросов подготовки квалифицированных кадров по специальности «трансфузиология».

**Материалы и методы.** Материалом для анализа служили нормативно-правовые акты (НПА), регламентирующие образовательный процесс и оказание МП по профилю «трансфузиология», аналитические документы, представленные образовательными организациями, отчеты приемных кампаний, размещенных в телекоммуникационной сети «Интернет», материалы аккредитационной подкомиссии (АПК) по специальности «трансфузиология» Центра.

**Результаты и обсуждение.** С 01.01.2023 года вступили в силу новые квалификационные требования (Приказ Минздрава от 02.05.2023 № 206н). Анализ НПА определил, что на 2020–2023 гг. было увеличение количества мест по программе ординатуры по специальности «трансфузиология», а также утверждено их распределение на целевой прием в объеме 100%. При анализе реализации результатов приемных кампаний отмечено не полное востребование мест за счет бюджетных ассигнований, а также мест на целевой прием. В табл. представлен анализ реализации выделенных контрольных цифр приема за 2020–2022 гг. В динамике отмечено снижение реализации мест по целевому приему. Отмечены трудности оценки реализации профессиональной подготовки по специальности «трансфузиология» в связи с обучением в коммерческих организациях, что отчетливо видно из аналитических документов АПК по специальности «трансфузиология» Центра на дату 15.09.2023 г. (табл.). Анкетирование специалистов, прошедших первичную специализированную аккредитацию (ПСА) по специальности «трансфузиология» позволило выявить проблемные области образования: полностью дистанционное обучение (в т.ч. в период пандемии COVID-19), отсутствие возможности углубленной практической подготовки (в т.ч. в клинических

подразделениях и на базе станций переливания крови), отсутствие практической подготовки в 100% случаев при обучении в не государственных организациях, отсутствие симуляционного обучения (отработка навыков, оказание экстренной МП). Последние факторы влияли на сдачу этапов ПСА со второй или третьей попытки. Всего ПСА прошли 73 специалиста, из которых 24,6% обучались в негосударственных (коммерческих) организациях.

**Заключение.** Выявлена неполная реализацию контрольных цифр приема за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета, в т.ч. по целевому обучению, отсутствие механизма контроля за ДПО. Необходим государственный контроль качества образования, а также законодательное закрепление нормы обучения по программам ПП организациями, имеющие лицензию по программам ординатуры и ДПО (по специальностям ПП), а также для формирования практических навыков в организациях должны быть созданы условия для симуляционного обучения.

Таблица. Результаты первичной специализированной аккредитации по специальности «трансфузиология» (данные центра на 15.09.2023 г.)

Месяц	2021		2022		2023	
	Всего, чел.	Обучение в НГУ*	Всего, чел.	Обучение в НГУ*	Всего, чел.	Обучение в НГУ*
январь			2		9	2
февраль						
март	3	1	2	1	4	
апрель	2					
май			3		3	
июнь			3	2		
июль	2	2	3	1	8	
август	1	1	4	2	2	
сентябрь	4	1	1			
октябрь	2		1	1		
ноябрь	2	2				
декабрь	6	2	6			
ИТОГО	22	9	25	7	26	2

\*НГУ — негосударственные учреждения.

Дивакова Ю. В., Колосков А. В.

МЕХАНИЗМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ТОЧКИ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ В СИСТЕМЕ ФАКТОР ФОН ВИЛЛЕБРАНДА – МЕТАЛЛОПРОТЕАЗА ADAMTS13 У БОЛЬНЫХ СЕПСИСОМ

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

**Введение.** Нарушения свертывающей системы крови у больных сепсисом могут проявляться угрожающим жизни тромботическим и/или геморрагическим диатезом. Тем не менее нередко ситуации, протекающие без клинически значимых проявлений нарушения гемостатического баланса.

**Цель работы.** Изучить механизмы взаимодействия фактора фон Виллебранда (vWF) и его специфического регулятора — ADAMTS13 у больных с сепсисом.

**Материалы и методы.** В исследование включено 80 больных сепсисом без клинически значимых проявлений геморрагического и/

или тромботического диатеза. Группы сравнения составили 15 больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и 50 здоровых добровольцев. Количественную оценку антигена vWF (vWF:Ag) и его связывающую способность с тромбоцитарным рецептором GPIb (vWF:GPIb) выполняли на анализаторе «CS-2000» (Sysmex, Япония) (реагенты «INNOVANCE» (Siemens, Германия)). Исследование показателей коллаген-связывающей способности vWF с коллагеном I и III типов (vWF:CBA I и vWF:CBA III), антигена и активности ADAMTS13 (ADAMTS13:Ag и ADAMTS13:AC), антител к ADAMTS13 (ADAMTS13:AB) выполнялось на анализаторе «Infinite®F50» (Tecan,

Англия) (реагенты «TECHNOZYM» и «Technoclone» (Technoclone GmbH, Австрия)). Статистический анализ выполнили с применением программы «StatPlus Pro 7.6.1» (AnalystSoft Inc., Канада).

**Результаты и обсуждение.** Высокая концентрация vWF:Ag у больных сепсисом носит устойчивый характер и обусловлена повышенной экскрецией из телец Вейбеля-Паладе эндотелиальных клеток, активированных в условиях сепсиса, не зависит от количества тромбоцитов в крови и не оказывает влияние на их количество. У больных сепсисом увеличиваются значения показателей vWF:GPIb, vWF:CBAI и vWF:CBAII, свидетельствующих об увеличении адгезивного потенциала vWF. Статистически значимое увеличение медиан показателей vWF:GPIb (на 11%) и vWF:CBAII (на 5,9%) в группе больных сепсисом с количеством тромбоцитов  $<50 \times 10^9/\text{л}$ , по сравнению с аналогичными показателями в группе больных сепсисом с количеством тромбоцитов  $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ , свидетельствует о нарастании адгезивного потенциала vWF при тяжелом сепсисе. Значимое увеличение медианы показателя vWF:GPIb в группе

больных сепсисом с количеством тромбоцитов  $<50 \times 10^9/\text{л}$  свидетельствует о роле vWF:GPIb в развитии тромбоцитопении при сепсисе. Снижение концентрации ADAMTS13:Ag в группе больных сепсисом с количеством тромбоцитов  $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$  свидетельствует о ее повышенном потреблении вследствие регуляторного воздействия на конформационно активные мультимеры vWF. Сохранение достаточной активности ADAMTS13 у больных сепсисом может рассматриваться как один из механизмов, компенсирующих высокую концентрацию и функциональную активность vWF и относительный количественный дефицит ADAMTS13:Ag. Статистически значимое увеличение показателя ADAMTS13:AB у больных сепсисом свидетельствует о большом количестве конформационных переходов ADAMTS13 в активную форму, необходимую для антитромботического воздействия на активные мультимеры vWF.

**Заключение.** Полученные результаты продемонстрировали механизмы обеспечения гемостатического равновесия у больных сепсисом.

Димитриева О. С., Зозуля Н. И., Орел Е. Б.

### КОРРЕКЦИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ДЕФИЦИТЕ АНТИТРОМБИНА III

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Дефицит антитромбина III (АТ III) менее 60% сопряжен с высоким риском развития тромботических событий и акушерских осложнений. Врожденный дефицит АТ III является редкой патологией, чаще встречается приобретенная недостаточность из-за снижения синтеза, повышенной потери или потребления АТ III. Важна своевременная диагностика данного тромбофилического состояния с целью профилактики жизнеугрожающих осложнений.

**Цель работы.** Описать тактику ведения пациентки с приобретенным дефицитом АТ III с определением показаний к проведению заместительной терапии концентратом АТ III.

**Материалы и методы.** Представлен клинический случай ведения пациентки с дефицитом АТ III во время беременности и при выполнении кардиохирургической операции в условиях искусственного кровообращения (ИК).

**Результаты и обсуждение.** Пациентке Ч. в 14 лет диагностирована кавернозная трансформация воротной вены, осложненная тромбозом с формированием внепеченочной портальной гипертензии (спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) 2–3 ст.). Наложен спленоренальный шунт, в результате чего уменьшились размеры селезенки и степень выраженности ВРВП до 0–1. Впервые пациентка обратилась в НМИЦ гематологии в 28 лет с отягощенным акушерским анамнезом (самопроизвольный выкидыш на сроке 18 недель в 1 беременность). Данных за антифосфолипидный синдром, генетическую тромбофилию, миелопролиферативные заболевания не было. Сохранялась посттромботическая облитерация воротной вены. По эластометрии печени — F3–F4 по Метавир, в коагулограмме снижение АТ III 56%, протеина С 49–61%,

фибриногена 1,28–1,64 г/л, протромбина 69%. С момента подтверждения второй беременности назначена антикоагулянтная профилактика НМГ. В 11 недель беременности — угроза выкидыша с образованием ретрохориальной гематомы (РХГ), снижение АТ III до 38%. Проводилась заместительная терапия концентратом АТ III (2 введения по 15 МЕ/кг), трансфузия 2 доз СЗП с повышением АТ III до 66%. На сроке гестации 23 нед. выявлено расширение корня аорты без показаний к операции. Учитывая кардиологическую патологию, на сроке 32 нед. выполнено кесарево сечение. При родоразрешении введен концентрат АТ III 15 МЕ/кг с достижением АТ III 71%. Профилактическая терапия НМГ была продлена до 6 нед. после родов. Через полгода после родов в связи с расслаивающейся аневризмой аорты пациентке была выполнена экстренная операция — протезирование восходящей аорты в условиях ИК. Препарат АТ III в дозе 15 МЕ/кг/сут вводился в день операции и в течение недели после операции. Через 4 часа после операции АТ III — 60%, через 4 суток — 82%, через неделю — 85%.

**Заключение.** При беременности у пациенток с дефицитом АТ III имеется высокий риск отслойки плаценты с потреблением АТ III в области РХГ. Потребление АТ III происходит также во время родов при отделении плаценты. С целью благоприятного исхода беременности и родов необходимо проводить не только тромбопрофилактику НМГ, но и своевременную заместительную терапию концентратом АТ III. Кардиохирургическая операция в условиях ИК также является показанием к проведению заместительной терапии концентратом АТ III. В случае отсутствия концентрата АТ III возможна трансфузия СЗП из расчета содержания 1 МЕ АТ III на 1 мл СЗП.

Димитриева Е. А.<sup>1</sup>, Кислова М. И.<sup>2</sup>, Маркова Е. Е.<sup>2</sup>, Кобзев Ю. Н.<sup>2</sup>, Бидерман Б. В.<sup>3</sup>, Судариков А. Б.<sup>3</sup>, Обухова Т. Н.<sup>3</sup>, Римащевская Е. В.<sup>1</sup>, Птушкин В. В.<sup>1</sup>, Никитин Е. А.<sup>1</sup>

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ ХЛЛ ИБРУТИНИБОМ: АНАЛИЗ 457 СЛУЧАЕВ

<sup>1</sup>ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», <sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», <sup>3</sup>ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ», <sup>4</sup>ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** В последние годы опубликованы результаты исследований, проведенных у пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), но оптимальный выбор терапии первого и последующих рецидивов пока не ясен [Munir T, 2019; Fraser G., 2020; Kater A., 2020]. Данные реальной клинической практики по эффективности и безопасности новых вариантов лечения, в частности ингибиторов ВТК, позволяют лучше понять оптимальную стратегию лечения рецидивов ХЛЛ.

**Цель работы.** Оценить время пребывания на терапии (ВНТ), причины прекращения терапии, общую выживаемость (ОВ) и предикторы ответа у пациентов с рецидивами ХЛЛ, получающими ибрутиниб.

**Материалы и методы.** В исследование включались пациенты с рецидивами ХЛЛ, начавшие лечение ибрутинином 420 мг/сут с 01.08.2015 до 01.08.2022 в Боткинской больнице. Модификация доз проводилась согласно опубликованным рекомендациям. В исследование включались пациенты, получающие антитела к CD20 (анти-CD20), другие схемы были критериями исключения. Время до события оценивалось с использованием метода Каплана — Мейера, а различия оценивались с использованием лог-рангового критерия.

**Результаты и обсуждение.** В исследование включено 457 пациентов, медиана возраста 67,7 лет (30 — 91), 60% — мужчины. 58 пациентов получали ибрутиниб с анти-CD20. У 135 пациентов (35%) из 385 протестированных была выявлена делеция 17p, у 196 (80%)



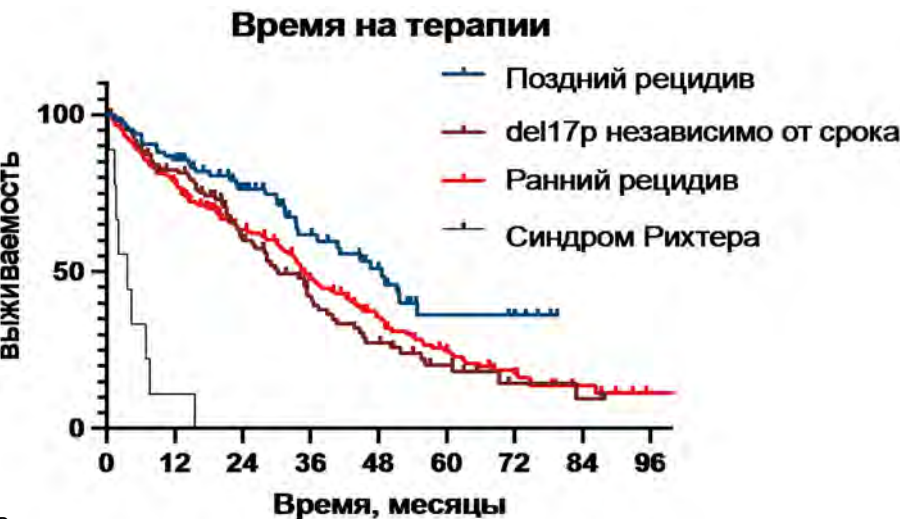


Рис.

из 244 — вариант без мутаций IGHV (нМ-ХЛЛ). Медиана числа линий терапии в анамнезе 3 (1–15). 79 пациентов (17%) имели значимые сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в анамнезе, 73 (16%) — сахарный диабет, 33 (5%) — HBs-антиген. Медиана времени на терапии — 35,4 месяца, ОВ — 52,1 месяца. Самыми частыми причинами прекращения лечения были прогрессия (45%), смерть от COVID-19 (14%) и других причин (6%) (табл.). События, потенциально связанные с терапией, наблюдались в 21% случаев, инфекции были наиболее распространенной причиной прекращения приема (9%), аритмии и геморрагические осложнения — в 2% случаев. Худшее ВНТ ассоциировалось с большим числом линий терапии в анамнезе (ОР 0,7, 95%ДИ 0,5–0,9,  $p=0,002$ ) и делецией 17p (ОР 0,71, 95%ДИ 0,54–0,94,  $p=0,036$ ), нМХЛЛ и стадия по Binet не влияли на ВНТ. ВНТ было значительно хуже у пациентов с делецией 17p по сравнению с группой позднего рецидива (ОР 0,58, 95%ДИ 0,39–0,85,  $p=0,01$ ) и при раннем рецидиве по сравнению с поздним

рецидивом (ОР 0,63, 95%ДИ 0,45–0,87,  $p=0,01$ ). Худший прогноз имели пациенты с синдромом Рихтера (рис.). ВНТ в группе раннего рецидива и делеции 17p не различались. ОВ была достоверно хуже у пациентов старше 75 лет (ОР 0,58, 95%ДИ 0,39–0,84,  $p=0,005$ ), с сахарным диабетом (ОР 0,7, 95%ДИ 0,48–1,0,  $p=0,047$ ) и наличием HBs-антигена (ОР 0,7, 95%ДИ 0,48–1,0,  $p=0,042$ ). ССЗ, делеция 17p и нМ-ХЛЛ не влияли на выживаемость.

**Заключение.** У пациентов с рецидивами ХЛЛ основной причиной прекращения терапии является прогрессия. Ранний рецидив после иммунохимиотерапии и делеция 17p ассоциируются с худшим прогнозом и, возможно, требуют альтернативной терапии. Инфекции остаются основной причиной смерти и важной причиной прекращения терапии. Наличие сопутствующего ССЗ не влияет на прогноз, а сердечно-сосудистые осложнения редко служат причиной прекращения терапии.

Таблица. Причины прекращения терапии

	N	%
Прогрессия	123	45%
Смерть от COVID-19	38	14%
Инфекции	25	9%
Токсичность	23	8%
Гепатотоксичность	5	2%
Аритмии	4	1%
Геморрагические осложнения	4	1%
Смерть от других причин	17	6%
Вторая опухоль	16	6%
Инсульт/ТЭЛА	9	3%
Аллогенная ТГСК	5	2%
Желание пациента	2	1%
Не известно	4	1%
	275	100%

Донсков С. И.<sup>1</sup>, Гапонова Т. В.<sup>2</sup>, Зубарева Л. М.<sup>3</sup>

ПРОФИЛАКТИКА АЛЛОИММУНИЗАЦИИ В ТРАНСФУЗИОЛОГИИ И АКУШЕРСТВЕ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «МГМСУ им А.И. Евдокимова», <sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <sup>3</sup>ОГБУЗ «Смоленский Центр крови»

**Введение.** Несмотря на многолетнюю профилактику аллоиммунизации в трансфузиологии и акушерстве, проводимую посредством подбора крови по антигенам Rh-Нг, и введения анти-D-иммуноглобулина резус-отрицательным беременным женщинам, частота анти-D-антител среди населения Российской Федерации остается высокой.

**Цель работы.** Установить причины несоответствия ожидаемого результата профилактики аллоиммунизации и фактически наблюдаемого, наметить пути совершенствования системы.

**Материалы и методы.** Анализировали частоту, структуру и динамику аллоиммунизации доноров, больных и беременных за период 2000–2022 гг. в 17 регионах Российской Федерации от Кольского полуострова до Приморского края.

**Результаты и обсуждение.** Из 5 516 013 обследованных 23 886 имели антиэритроцитарные антитела. Частота анти-D-антител с 2000 по 2022 г. снизилась с 80 до 40% у женщин, с 60 до 20% у мужчин. Выявлены условия, способствующие высокой частоте анти-D-антител: несовпадение донора и реципиента по слабым и парциальным формам антигенов Rh-Нг; недостаточная протективная активность анти-D-иммуноглобулинов. Для совершенствования системы профилактики аллоиммунизации населения трансфузионно опасными антигенами эритроцитов в Российской Федерации целесообразны следующие мероприятия. В области гемотрансфузиологии: исследование коэффициента корреляции моноклональных реагентов анти-D, -C, -c, -E и других используемых для фенотипирования доноров и реципиентов; внедрение в практику работы учреждений службы крови панелей стандартных эритроцитов и антител для идентификации парциальных форм антигенов и методов

генотипирования; введение статистических показателей работы учреждений службы крови: индекса и структуры аллоиммунизации, % идентичных гемотрансфузий; разработка дифференцированного подхода к профилактике аллоиммунизации в регионах Российской Федерации с преимущественно европеоидным и преимущественно монголоидным населением. В области акушерства и неонатологии: разработка методов контроля протекторной способности иммуноглобулинов анти-D, предназначенных для профилактики аллоиммунизации беременных женщин; разработка универсальных (и избирательных) иммунопротекторов, блокирующих аллоиммунизацию трансфузионно опасными антигенами эритроцитов, в том числе моновалентных (анти-K, анти-E) и комбинированных иммуноглобулинов (анти-D+K+E и анти-K+E+Mia, анти-Mur) для профилактики аллоиммунизации в европеоидных и монголоидных популяциях; разработка специфических толерогенов, блокирующих аллоиммунизацию женщин (от превенции антителами к вакцинации антигенами). Целесообразно также создание регистров резус-отрицательных реципиентов и резус-отрицательных беременных женщин как первого этапа цифровизации в трансфузиологии и акушерстве, имеющего целью диспансеризацию и изучение групп риска аллоиммунизации; проведение регулярных совместных рабочих совещаний иммуногематологов, трансфузиологов и акушеров-неонатологов для координации исследований.

**Заключение.** Реализация указанных направлений позволит повысить медико-социальный эффект гемотрансфузионной и акушерской помощи, существенно уменьшит негативную составляющую этих сфер медицинского обслуживания как источника аллоиммунизации.

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

## ПРОТОКОЛ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) — редкое индолентное заболевание (1:1 000 000 населения в год), диагностические критерии для которого определены в 2007 г. В настоящее время, в связи с редкостью нозологии, подходы к лечению не разработаны, нет рандомизированных исследований и данных об эффективности различных режимов на крупных когортах больных. Факторы прогноза не выделены и для определения тактики терапии рекомендуется индивидуальный подход. В НМИЦ гематологии на основании анализа собственных данных морфологии биоптатов и результатов терапии больных НЛХЛП статистически значимо показана необходимость учета наличия морфологического фактора неблагоприятного прогноза (МФНП) — THRLBCLlike участков диффузного опухолевого роста и их преобладания (>50% от площади среза) в субстрате опухоли при выборе индукционной терапии.

**Цель работы.** Разработка оптимального протокола индукционной терапии больных НЛХЛП в зависимости от наличия МФНП.

**Материалы и методы.** Выполнен анализ результатов терапии 150 больных НЛХЛП, которым проводилась терапия в ФГБУ НМИЦ гематологии в 2010–2022 гг. в зависимости от наличия МФНП. Группу без МФНП составили 87 (58%) больных, с наличием МФНП — 63 (42%), из них преобладание THRLBCL-like участков (>50%) в субстрате опухоли — у 32 (21%) больных.

**Результаты и обсуждение.** В группе без МФНП 5-летняя бессобытийная (БСВ) составила 75%, общая выживаемость (ОВ) — 99%; лучевое и оперативное лечение — у 40%, химиотерапия применена у 60% больных, у всех достигнута полная ремиссия (ПР), зарегистрировано

17 рецидивов, все поздние (после трех лет). Учитывая индолентное течение, благоприятный прогноз, а также возможность поздних рецидивов, целью терапии в этой группе больных является достижение длительной ПР при минимальной токсичности: при локальном поражении — наблюдение, лучевая терапия; при ранних и распространенных стадиях без bulky — 4–6к RB, при bulky — 4–6к R-ABVD +/- лучевая терапия. В группе с наличием МФНП (<50%) 5-летняя БСВ и ОВ составили 68 и 100% соответственно. Учитывая агрессивное течение (90%-продвинутые стадии), неэффективность R-CHOP — подобных режимов (БСВ-50%), с целью достижения ПР и предотвращения ранних рецидивов, рекомендуется интенсифицированная индукционная терапия — 6к R-BEACOPP-14 +/- лучевая терапия. В группе с преобладанием МФНП (>50%) 5-л БСВ и ОВ составили 32 и 68% соответственно. Учитывая агрессивность течения, малую эффективность стандартной ХТ (БСВ на R-BEACOPP-14 — 44%, на R-CHOP — 29%), высокий риск ранних рецидивов (60% в течение 1 года), для пациентов данной группы предлагается интенсификация лечения за счет включения ниволумаба в первую линию терапии (6к Nivo-R-BEACOPP-14). При достижении полного ответа после 6-го курса — проведение поддерживающей терапии ниволумабом 40 мг 1 раз в 2 недели в течение 6 месяцев.

**Заключение.** Применение дифференцированного подхода к терапии на основании наличия МФНП позволяет достичь максимальной эффективности в неблагоприятной группе больных и сохранить резервы кроветворения за счет минимального воздействия без потери эффективности в группе благоприятного прогноза.

Дубов В. С., Слободенюк М. С., Серебрянская А. В.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ МОНОМОРФНОЙ ЭПИТЕЛИОТРОПНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМфомы КИШЕЧНИКА ПОСРЕДСТВОМ ВНЕДРЕНИЯ БРЕНТУКСИМАБА ВЕДОТИНА В ПЕРВУЮ ЛИНИЮ

ГБУЗ «ККБ № 2», г. Владивосток

**Введение.** Мономорфная эпителиотропная кишечная Т-клеточная лимфома (MEITL) агрессивная периферическая опухоль из интраэпителиальных лимфоцитов, составляющая менее 5% всех желудочно-кишечных лимфом. Заболевание часто дебютирует перфорацией или кишечной непроходимостью, болью в животе. При стандартных подходах (CHOP-подобные режимы) медиана общей выживаемости обычно составляет менее 1 года. Согласно международным научным источникам в качестве первой линии терапии для молодых пациентов с MEITL может быть рекомендована высокодозная терапия с ауто/аллогенной трансплантацией костного мозга в первой линии, однако данные ограничены. Поэтому актуальной проблемой остается поиск перспективных методов лечения, одним из которых является раннее внедрение таргетного препарата брентуксимаба ведотина (BV) в первую линию.

**Цель работы.** Оценить эффективность внедрения BV в первую линию терапии MEITL.

**Материалы и методы.** Представить клинический случай успешной терапии пациента с MEITL путем комбинации интенсивной химиотерапии с таргетным препаратом BV.

**Результаты и обсуждение.** Пациент, 49 лет, в конце мая 2023 года был экстренно госпитализирован в хирургический стационар с жалобами на резкую боль в животе. При проведении компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости (ОБП) выявлено перфорированное объемное образование в проекции связки Трейтца между петлями тонкой кишки размерами 123×125×83 мм. Проведена резекция тонкой кишки с опухолью, гистологическое исследование выявило инфильтрацию стенки кишки опухолевыми лимфоцитами. Дальнейшее обследование проводилось в условиях гематологического отделения г. Владивостока. По данным иммуногистохимического исследования, КТ ОБП от июня 2023 года



Рис. 1



Рис. 2

пациенту установлен диагноз МЕИТ-лимфомы, протекающей с поражением забрюшинных лимфоузлов (размерами до 8 мм), гепатоспленоmegалией (косо-вертикальный размер печени 249 мм, селезенка 121×70×171 мм), наличием остаточной опухоли подвздошной кишки размерами 23×29×63 мм. Экспрессия CD30+ в опухоли составила 5% клеток. Принимая во внимание вариант заболевания, молодой возраст пациента, экспрессию опухолевыми клетками CD30+, принято решение о проведении терапии по программе mNHL-BFM-90 с добавлением брентуксимаба ведотина. В июне-июле 2023 года проведены блоки В и А с введением моноклонального антитела, без значимых осложнений. По результатам контрольного КТ ОБП от 26 июля 2023 года отмечена положительная динамика в виде отсутствия

достоверных признаков наличия образования подвздошной кишки. В августе 2023 года проведен 3-й курс терапии (блок В) с включением BV, из осложнений — фебрильная нейтропения. Учитывая достигнутый ответ, принято решение о деэскалации терапии — проведении заключительного курса BV+СНОЕР. В сентябре 2023 года по окончании курса выполнены колоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия, позитронно-эмиссионная томография: данных за опухолевое поражение не выявлено, ответ расценен как полная ремиссия заболевания.

**Заключение.** Данное клиническое наблюдение показывает высокую эффективность комбинации анти-CD30 иммуноконъюгата с интенсивной химиотерапией в лечении MEITL.

Дубов В. С., Талько А. В., Дубов С. К.

## УСПЕШНАЯ ТЕРАПИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ МУЛЬТИТАРГЕТНОЙ CAR-T ТЕРАПИИ

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»

**Введение.** В настоящее время набирает актуальность использование клеточной терапии на основе химерного антигенного рецептора Т клеток (CAR-T) для рефрактернорецидивирующих лимфом (Р/Р). Однако, остается нерешенным вопрос резистентности к CAR-T терапии, а именно поражение центральной нервной системы (ЦНС) при рецидивах и прогрессировании заболевания.

**Цель работы.** Оценить эффективность терапии Р/Р диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДБКЛ) с поражением ЦНС.

**Материалы и методы.** Представить клинический случай успешной терапии пациента с Р/Р ДБКЛ с поражением ЦНС после тройной CAR-T-клеточной терапии.

**Результаты и обсуждение.** Мужчина 32 лет, дебют заболевания в августе 2020 года. Диагностирована Фолликулярная лимфома 3А цитологического типа с образованием объемного конгломерата шейных лимфатических узлов (ЛУ), с поражением кольца Вальдейры, висцеральных ЛУ. Проведено 4 курса терапии по схеме RCHOP. Ответ не достигнут. Далее без достижения ответа проведено 2 курса RDHAP, 2 курса RB, достигнут частичный ответ. После проведения в 2022 г. Ауто-ТГСК зафиксировано прогрессирование. Терапия курсами R-GemOx № 3, GVD № 1 также без эффекта. Пациент обратился

в клинику Китая для проведения CAR-T клеточной терапии в июле 2023 г. Мишенями для изготовления CAR-T выбраны CD19, CD22, CD79b. Спустя месяц после инфузии отмечен неполный регресс опухолевых очагов. Ухудшение состояния через 3 месяца в виде диплопии, атаксии, снижении слуха. Госпитализирован в Краевой гематологический центр г. Владивостока. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ) диагностировано появление опухолевых очагов в структуре продолговатого мозга, ножек мозжечка размерами 2,7×3,3 см (рис. 1). Учитывая сохранение очагов гиперметаболизма (надключичные, подмышечные лимфатические узлы, поражение легочной ткани опухолевым процессом до 3,2 см), возможность лекарственных препаратов проникать в ЦНС, выбран режим терапии mR-NHL-BFM-90 + ибрутиниб, блок С, в сочетании с системным и интратекальным введением ниволумаба в дозе 40 мг. На 7-й день терапии отмечен регресс неврологической симптоматики, восстановление координации, слуха. Из осложнений терапии отмечено развитие сепсиса, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, иммуноопосредованной кожной токсичности. По данным МРТ ГМ после курса терапии выявлены единичные участки глиоза продолговатого мозга и перивентрикулярных отделов левой ножки мозжечка

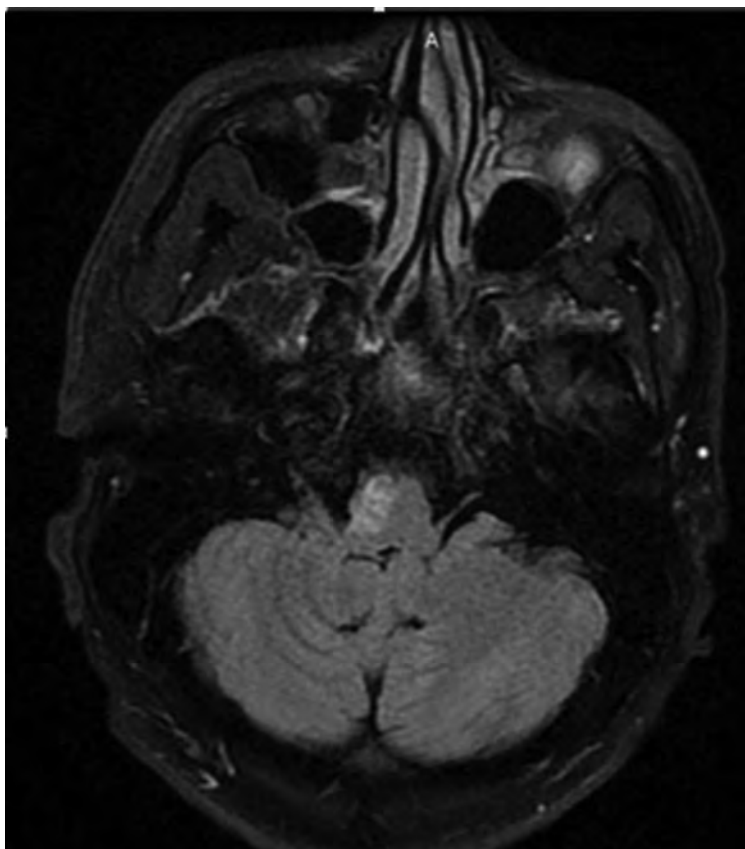


Рис. 1

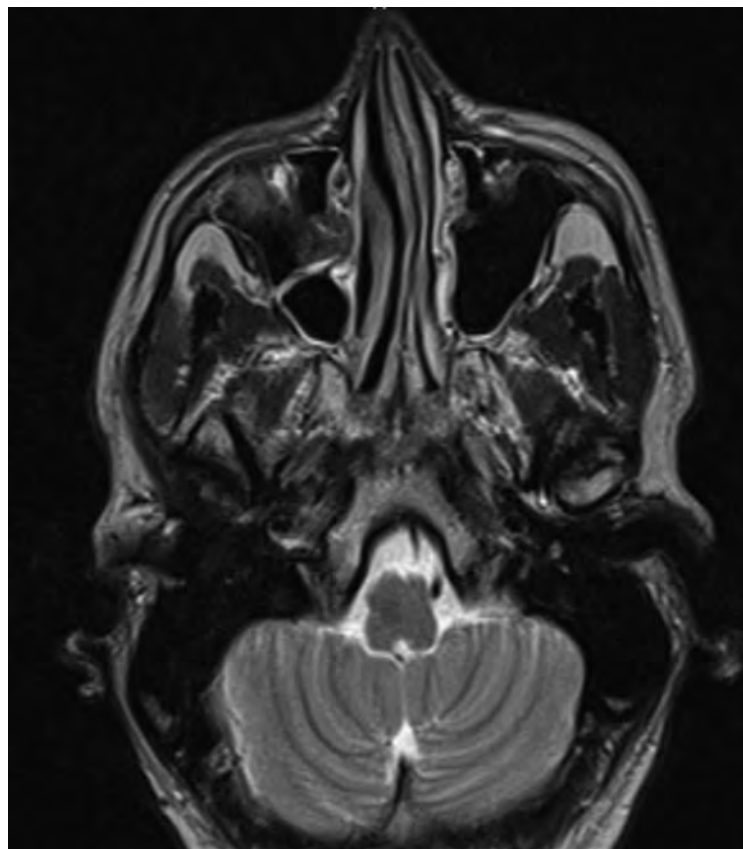


Рис. 2



(рис. 2), полный регресс ранее присутствовавших изменений (рис. 3). Таким образом, достигнута полная ремиссия заболевания. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки так же отмечен полный регресс ранее определяемых опухолевых очагов. Контрольное МРТ ГМ спустя 3 месяца после выписки так же подтвердило сохранение полной ремиссии. Период наблюдения за пациентом составляет 4 месяца.

**Заключение.** Добавление таргетных препаратов, хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер, к блоковой терапии являются эффективной опцией в терапии нейро-рецидивов.

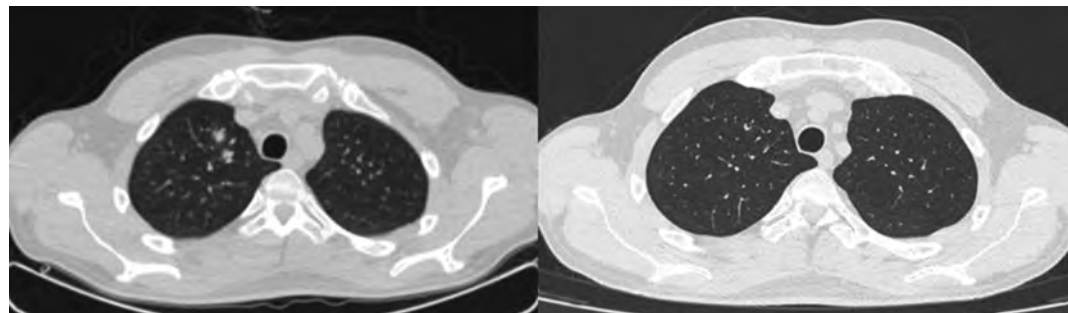


Рис. 3

Особенностью случая являлся первый опыт эндолюмбального введения ниволумаба с учетом его непредсказуемости при проникновении через гематоэнцефалический барьер.

Звонков Е. Е.<sup>1</sup>, Габеева Н. Г.<sup>1</sup>, Татарникова С. А.<sup>1</sup>, Бадмажапова Д. С.<sup>1</sup>, Бидерман Б. В.<sup>1</sup>, Обухова Т. Н.<sup>1</sup>, Ковригина А. М.<sup>1</sup>,  
Судариков А. Б.<sup>1</sup>, Боголюбова-Кузнецова А. В.<sup>1</sup>, Галстян Г. М.<sup>1</sup>, Конопля Н. Е.<sup>2</sup>

### ВОЗМОЖНОСТИ CAR-T КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АГРЕССИВНЫМИ В-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОМАМИ (АВЛ) ИЗ ГРУППЫ УЛЬТРАВЫСОКОГО РИСКА С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *TP53*

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <sup>2</sup>ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

**Введение.** Интенсификация терапии по протоколам R-mNHL-BFM-90/ЛБМ-04 позволила значительно улучшить результаты лечения АВЛ. Однако у 10–15% б-х опухоль остается рефрактерной даже к блоковой терапии. Это группа «ультра-высокого» риска, для которой эффективных химиотерапевтических программ 2 линии нет. Единственно возможной опцией для лечения этих б-х может являться CAR-T терапия. Однако опыт применения CAR-T для лечения этой прогностически крайне неблагоприятной группы ограничен единичными наблюдениями.

**Цель работы.** Представить собственный опыт CAR-T терапии больных АВЛ, рефрактерных к интенсивной блоковой терапии.

**Материалы и методы.** С 2018 по 2023 г. терапию CAR-T получили 11 б-х с р/р АВЛ. Из них у 4 в качестве 1 линии проводилась блоковая терапия: № 1 — ДВККЛ, поп-GCB, после 2-го курса R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом отмечался рост опухолевого образования мягких тканей бедра, в качестве 2-й линии проведен курс ДНАР с бендамустином и таргетными препаратами с кратковременным эффектом; № 2 — HGBL, NOS в перерыве после 2-го курса R-mNHL-BFM-90 с венетоклаксом отмечался быстрый рост опухоли и ЛДГ; № 3 — ЛБ, первый курс ЛБМ-04 проводили на фоне заместительной почечной терапии в связи с ОПН, через месяц после окончания лечения констатирована прогрессия; № 4 — ЛБ с вовлечением ЦНС (нейролейкемия), после первого введения ХТ развился синдром распада опухоли, ОПН; первый курс ЛБМ-04 проводили на фоне заместительной почечной терапии, через месяц после окончания ХТ развились генерализованные судороги в связи с нейро-рецидивом. У всех 4 больных

были выявлены патогенные мутации в гене *TP53*, у 1 — в сочетании с делецией 17p13 (табл.).

**Результаты и обсуждение.** У всех 4 б-х анти-CD19 CAR-T были получены через 10–12 дней после сбора первичной культуры Т-клеток. Перед введением CAR-T двое пациентов получали сдерживающую ХТ в комбинации с таргетными препаратами, пациенту с нейролейкемией выполняли интратекальное введение ХТ. Непосредственно перед введением CAR-T всем 4 б-м проводилась стандартная лимфодеплеция (флударабин 150 мг, циклофосфамид 1800 мг), профилактика синдрома выброса цитокинов и нейротоксичности (тоцилизумаб 600 мг, леветирацетам 500 мг/сут). Перед введением CAR-T у всех б-х определялись признаки прогрессии заболевания: В-симптомы, повышение ЛДГ, рост л/узлов, отрицательная неврологическая симптоматика у больного с нейролейкемией. В результате CAR-T терапии у 2 б-х достигнута ПР, которая сохраняется на +21 и +8 мес. У 1 — через 3 мес. развился рецидив. Еще у 1 б-го в течение +2 мес. после введения CAR-T отмечается положительная динамика, планируется ПЭТ-КТ.

**Заключение.** До недавнего времени трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток являлась единственной возможной опцией для лечения химиорезистентных АВЛ с наличием мутаций в гене *TP53*, однако была доступна только единичным б-м, так как большинство погибали в течение 1,5–2 мес. от прогрессии заболевания, не дожив до реконституции донорского иммунитета. Благодаря короткому сроку приготовления CAR-T, отсутствию необходимости проведения сдерживающей терапии и высокой эффективности, CAR-T терапия является наиболее перспективной в лечении б-х ультравысокого риска.

Таблица. Характеристика и результат CAR-T терапии 4 больных, резистентных к интенсивной терапии

Пол/лет	Диагноз	СЦИ, FISH	TP53	Поражение	Предшествующая терапия	CAR-T	Результат мес.
1 М.38	ДВККЛ поп-GCB IV ст. IPI4	–	mut+	Мягкие ткани бедра, поджелудочная железа	R-mNHL-BFM-90+Леналид, ДНАР+Полатузумаб, Ибрутиниб	CD19	ПР +21
2 М.40	ЛБ III ст. IPI4	Перестройка MYC/8q24	mut+	Печень, почки, плевра	ЛБМ-04, ЦФ	CD19	Рец через 3 мес
3 М.35	ЛБ IV ст. IPI4	Перестройка MYC/8q24	mut+	Желудок, почки, надпочечники, плевра, мышцы, нейролейкемия	ЛБМ-04, Полатузумаб, Ниволумаб	CD19	ПР +8
4 М.34	HGBL, трансф из ФЛ IV ст. IPI4	Комплексный кариотип, t(14;18), ампл MYC/8q24,	del17p/mut+	Лимфаденопатия, селезенка, костный мозг, гиперлейкоцитоз	R-mNHL-BFM-90+Венетоклакс	CD19	ЧР +2

Зозуля Н. И., Дмитриева О. С., Лихачева Е. А., Мамлеева С. Ю.

### ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИЕ ТРОМБОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ КОАГУЛОПАТИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Благодаря прогрессу в лечении наследственных коагулопатий продолжительность жизни пациентов, получающих адекватную заместительную терапию, сопоставима с общепопуляционной. Дефицит факторов свертывания крови

не является предиктором возникновения тромботических катастроф. Актуальной является проблема проведения антитромботической терапии у пациентов с гипокоагуляционными наследственными нарушениями гемостаза.

**Цель работы.** Определение тактики терапии пациентов с наследственным дефицитом факторов свертывания крови и тромботическими осложнениями.

**Материалы и методы.** Представлены описания 2 клинических случаев развития жизнеугрожающих тромботических событий у пациентов с наследственными коагулопатиями, получающими заместительную факторную терапию.

**Результаты и обсуждение.** Пациент Ч., 57 лет, гемофилия В средней тяжести. В связи с рецидивами желудочно-кишечных кровотечений получал профилактическую терапию концентратами фактора свертывания крови IX (FIX) с введением препарата 2 раза в нед. в дозе 20 МЕ/кг. Коморбидность: артериальная гипертензия 3 ст., сахарный диабет 2 типа, ожирение (ИМТ 39,9 кг/м<sup>2</sup>). За период 2021–2022 гг неоднократно вакцинирован Спутником V. В ноябре 2022 г. — одышка, лихорадка до 39 °С, кашель. Проводилось обследование, данные динамического мониторинга отражены в таблице. Диагноз ТЭЛА установлен через 25 дней после появления ярко-выраженных симптомов. Проводилась терапия аликсабаном, факторная терапия с введением препарата FIX в дозе 15 МЕ/кг каждый 3-й день. Ввиду неэффективности антикоагулянтной терапии профилактика FIX прекращена через 2,5 месяца. В период с апреля по июнь 2023 проведены 3 транслюминальные баллонные ангиопластики, с октября начата ЛАГ-специфическая терапия риоцигуатом по поводу хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Пациент В., 75 лет, болезнь Виллебранда, терапия концентратами FVIII+vvWF по требованию. 3 ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии (январь, май, июнь 2023 г.), инфаркт миокарда неуточненной давности, ПИКС. МРТ головного мозга выполнено только через 2 недели после появления симптоматики ОНМК. Терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут. С августа 2023 г. — клиника облитерирующего атеросклероза н/конечностей с прогрессированием до гангрены пальцев левой стопы (рис.). Двойная антиагрегантная терапия с октября 2023 г., статины. Коморбидность: базальноклеточный рак кожи; артериальная гипертензия, 3 ст. Прогноз неблагоприятный.

**Заключение.** Возникновение венозных и артериальных тромбозов у пациентов с наследственными коагулопатиями возможно

и в большинстве случаев сопряжено с коморбидностью. Диагностика тромботических осложнений отсрочена. Прямой корреляции между активностью факторов и тромботическим риском не имеется. В случае развития жизнеугрожающих тромбозов проведение антитромботической терапии должно проводиться в полном объеме с коррекцией заместительной факторной терапии и обязательным лабораторным контролем.



Рис. Пациент В., болезнь Виллебранда. Гангрена пальцев левой стопы вследствие облитерирующего атеросклероза

Таблица. Пациент Ч, гемофилия В. Диагностика и лечение ТЭЛА

	Ноябрь 2022	Декабрь 2022	Март–октябрь 2023
КТ органов грудной клетки	Данных за пневмонию нет	«Тромб-наездник» в левой главной ЛА с распространением на верхнедолевую и нижнедолевую артерии, сегментарные артерии левого легкого S5, S6, S8, S9, S10	Без динамики: сохраняется обширное поражение легочных артерий в прежнем объеме
ЭхоКГ	СДЛА 31 мм рт. ст.	СДЛА 36 мм рт. ст.	СДЛА 43 мм рт. ст.
УЗДГ вен н/конечностей	Данных за тромбоз нет	Без патологии	–
Тропонин	–	Отрицательный	–
Эмиссионная КТ миокарда	–	Стресс-индуцированные нарушения перфузии миокарда отсутствуют	–
Активность FIX	5,6%	3,6%	8,4%
Лечение	Концентрат FIX 20 МЕ/кг × 2 раза в нед; антикоагулянтная терапия не проводилась	Аликсабан 10 мг × 2 раза в сут — 7 дней, далее по 5 мг × 2 раза в сут; концентрат FIX 15 МЕ/кг каждый 3-й день	ТЛБА № 3; отмена заместительной факторной терапии; четвертая попытка ТЛБА — безуспешно; начата терапия риоцигуатом

\*ЛАГ — легочная артериальная гипертензия  
ЛА — легочная артерия  
СДЛА — систолическое давление в легочной артерии  
ТЛБА — транслюминальная баллонная ангиопластика  
FIX — фактор свертывания крови IX

Зотина Е. Н., Желнова Е. И., Каримова Е. А., Гришина Е. Ю., Гаглоева Д. Э., Якимец В. Н., Кондратьев В. И., Стрекова М. Н.,  
Парамонова Е. В., Юсупова Э. Р., Фам К. А., Барях Е. А., Яцков К. В., Мисюрин Е. Н.

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ  
МИЕЛОМОЙ: ОПЫТ ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ»

**Введение.** Аутологичная трансплантация стволовых клеток крови (ауто-ТСКК) является стандартом лечения пациентов с множественной миеломой (ММ) моложе 65 лет. Однако, роль ауто-ТСКК у пациентов пожилого возраста (≥65 лет) в эпоху появления таких новых препаратов, как моноклональные антитела и иммуномодуляторы, остается спорной.

**Цель работы.** Оценить эффективность и безопасность ауто-ТСКК у пожилых пациентов с ММ.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включен 21 пациент с ММ (9 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 65 лет до 71

года (медиана — 66 лет). Всем больным ауто-ТСКК была выполнена в период с января 2015 г. по июль 2023 г. в отделении гематологии и высокодозной химиотерапии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». На момент постановки диагноза у 2 (10%) больных установлена I стадия, у 8 (38%) пациентов — II стадия и у 11 (52%) больных — III стадия заболевания (Durie-Salmon). У 8 (38%) пациентов выявлено нарушение функции почек, из них — 2 (10%) больным проводился гемодиализ на момент выполнения ауто-ТСКК. Высокий цитогенетический риск наблюдался у 6 (29%) пациентов. Мягкотканые компоненты встречались у 8 (38%) больных. Tandemная ауто-ТСКК выполнена 10 (48%)

пациентам, однократная ауто-ТСКК — 11 (52%) больным. На этапе индукции все пациенты получили режимы химиотерапии с включением бортезомиба и/или леналидомида. После завершения индукционной терапии у 6 (29%) больных достигнута полная ремиссия (ПР), у 11 (52%) — очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), 4 (19%) — частичная ремиссия (ЧР).

**Результаты и обсуждение.** Режим кондиционирования у пожилых пациентов с ММ включал мелфалан в дозе 140 мг/м<sup>2</sup>, у 12 (57%) больных с целью усиления противоопухолевого эффекта к режиму кондиционирования добавлялся бендамустин в дозе 100–150 мг/м<sup>2</sup>. Все пациенты успешно перенесли ауто-ТСКК, летальных исходов не было. Сроки восстановления кроветворения в посттрансплантационный период у пожилых пациентов были сопоставимы с таковыми у больных ММ моложе 65 лет. Число лейкоцитов выше  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  наблюдалось в среднем на +14 день, число тромбоцитов выше  $50,0 \times 10^9/\text{л}$  — на +13 день. Ранний посттрансплантационный период сопровождался развитием таких инфекционных осложнений,

как фебрильная нейтропения (62%), мукозит (29%) и некротическая энтеропатия (14%). Среди серьезных инфекционных осложнений отмечались бактериальная пневмония (5%), возможный инвазивный аспергиллез легких (5%), клостидиальный колит (14%) и бактериемия (20%). На +100 день после ауто-ТСКК у 10 (48%) пациентов подтверждена ПР, у 5 (43%) — ОХЧР и у 2 (10%) больных — рецидив ММ. Продолжительность наблюдения за пациентами после завершения ауто-ТСКК составила от 5 до 78 месяцев (медиана — 30 месяцев). На момент анализа данных зарегистрировано 2 летальных исхода, причиной которых было прогрессирование заболевания. Медиана общей выживаемости за период наблюдения не достигнута. Медиана бессобытийной выживаемости составила 42 месяца.

**Заключение.** Аутологичная трансплантация стволовых клеток крови является эффективным методом лечения пожилых пациентов с ММ. Пожилой возраст пациентов не оказывал отрицательного влияния на срок восстановления кроветворения, частоту и тяжесть инфекционных осложнений.

Касьянов А. Д.

## БЕЗОПАСНОСТЬ АФЕРЕЗНОГО КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ХОЛОДОВОМ ХРАНЕНИИ

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

**Введение.** Главными проблемами при трансфузионной терапии концентратов тромбоцитов (КТ) являются риски возникновения инфекционных осложнений, связанные с ограниченным сроком годности при температуре хранения  $+22 \pm 2$  °C, а также необходимость использования аппаратуры, обеспечивающей постоянное помешивание. В настоящее время ведутся масштабные исследования с целью внедрения холодого хранения тромбоцитов ( $+4$  °C) в практику учреждений службы крови, которое минимизирует возможность бактериальной контаминации.

**Цель работы.** Разработка методики холодого хранения концентрата тромбоцитов с использованием добавочного раствора на основе фумарата натрия.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования являлись концентраты тромбоцитов, заготовленные методом афереза (Trima Accel, Terumo BCT, Inc.) от доноров крови, подписавших информированное согласие на проведение процедуры. В качестве добавочных растворов (ДР) использовались раствор SSP+ и экспериментальный добавочный раствор (ДРЭ), содержащий фумарат натрия. Изучены показатели качества, метаболической, гемостатической активности, экспрессия маркеров активации и апоптоза, морфологические показатели 15 единиц КТ. Контроль стерильности производился путем посева в стерильном боксе с соблюдением асептических условий на 15-й день хранения. Контейнеры с КТ хранились в холодильнике для хранения крови при температуре  $+4 \pm 2$  °C. Комплексное лабораторное исследование проводили в день заготовки, на 5, 10 и 15-й день

хранения. Статистический анализ выполнен в программе Microsoft Excel с надстройкой RealStatistics (by Charles Zaiontz) методами непараметрической статистики.

**Результаты и обсуждение.** Данные проведенного исследования свидетельствуют о сохранении аферезными концентратами тромбоцитов, заготовленными на добавочных растворах (ДРЭ и SSP+) и хранящимися в условиях пролонгированного холодого режима ( $+4 \pm 2$  °C в течение 15 суток), регламентированных нормативными документами показателей качества и безопасности. Клеточный состав, достаточный уровень метаболизма и гемостатическая активность тромбоцитов сохранялись на протяжении всего периода наблюдения. Применение ДРЭ при холодогом хранении обеспечивает лучшую сохранность дискоцитов и меньшее количество дегенеративных форм на всех сроках хранения в сравнении с SPP+. Рост микроорганизмов в конце срока хранения не обнаружен ни в одной пробе.

**Заключение.** Разработанная методика пролонгированного холодого хранения (15 суток) при температуре  $+4 \pm 2$  °C аферезного КТ на добавочных растворах, позволяет сохранить клеточный состав, уровень метаболизма и функциональный потенциал тромбоцитов. Результаты исследования позволяют использовать ДРЭ с включением фумарата натрия для хранения тромбоцитов при температуре  $+4 \pm 2$  °C в течение 15 суток. Полученные данные подчеркивают необходимость дальнейшего комплексного изучения влияния холодого хранения на концентрат тромбоцитов для возможности безопасного и эффективного клинического применения.

Кириенко А. Н.<sup>1</sup>, Мотыко Е. В.<sup>1</sup>, Кустова Д. В.<sup>1</sup>, Ефремова Е. В.<sup>1</sup>, Шуваев В. А.<sup>2</sup>, Сидоркевич С. В.<sup>1</sup>, Мартынкевич И. С.<sup>1</sup>

## ПАТОГЕННЫЕ И МУТАЦИИ НЕЯСНОГО ЗНАЧЕНИЯ У Ph-НЕГАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

<sup>1</sup>Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, <sup>2</sup>Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

**Введение.** Основные мутации, вовлеченные в патогенез Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (Ph-МПН), были выявлены в генах *JAK2*, *MPL* и *CALR* и получили название «драйверные мутации». Однако исследования последних лет показывают, что геномный ландшафт таких пациентов очень широк. NGS технология является удобным инструментом для диагностики Ph-пациентов, но и ставит новые вопросы в патогенезе Ph-МПН. Наряду с этим неизученной остается роль мутаций неясного значения (VUS), определяемых в ходе NGS.

**Цель работы.** Оценить возможности использования NGS в диагностике и определении особенностей течения заболевания у Ph-МПН пациентов на основе выявляемых патогенных и мутаций неясного значения.

**Материалы и методы.** В исследование включено 57 пациентов (19 мужчин и 38 женщин) в возрасте от 27 до 85 лет (Me=52 года). Диагноз Ph-МПН был ранее установлен у всех больных: ПМФ (34/57), ИП (6/57), ЭТ (17/57). Мутации в гене *JAK2* была выявлена у 34/57, *CALR* — 11/57, *MPL* — 7/57, тройной негативный статус — 5/57. У всех пациентов секвенирование выполнялось с использованием миелоидной панели из 121 генов со средней глубиной прочтения 200х или 1000х на приборе MiSeq (Illumina). При анализе полученных данных применялся 3% порог частоты встречаемости аллеля (VAF). Клиническая значимость мутаций устанавливалась по базам данных COSMIC, ClinVar и Franklin. Для анализа выживаемости использовали метод Каплана — Мейера с оценкой статистической значимости с помощью теста Кокса — Мантела.



**Результаты и обсуждение.** Патогенные мутации, помимо драйверных, были выявлены у 28/57 пациентов ( $Me=2$ ). Данные гены выполняют различные функции — эпигенетической регуляции (*ASXL1* (12/57), *TET2* (9/57), *IDH1* (3/57), *EZH2* (1/57) *SETBP1* (1/57)), сплайсинга РНК (*SRSF2* (4/57), *U2AF1* (3/57), *DDX3X* (1/57)), передачи сигнала (*CBL* (1/57), *EP300* (1/57), *RAS*-семейство (3/57), *APC* (2/57)) и ремоделирования хроматина (*ATRX* (2/57)). Было показано достоверное влияние ( $p=0,0103$ ) данных мутаций на бессобытийную выживаемость совместно с драйверными мутациями по сравнению с группой пациентов с мутациями только в драйверных генах. При этом количество патогенных мутаций также влияет на прогноз: у пациентов с  $\geq 3$  мутациями достоверно снижается бессобытийная выживаемость ( $p=0,0246$ ) по сравнению с пациентами с меньшим количеством. Для группы пациентов 12/57, когда-либо принимавших

Руксолитиниб, была показана тенденция к снижению бессобытийной выживаемости для тех, кто имел 2 и более патогенные мутации ( $p=0,0847$ ). У 51/57 (88%) пациентов были выявлены VUS ( $Me=3$ ) в 53 генах. Аннотация данных генов с помощью сервиса gprofiler показала, что 16/53 являются участниками различных сигнальных путей. Сочетание VUS в генах-участниках сигнального пути с драйверной или патогенной мутацией было достоверно ( $p=0,047$ ) ассоциировано с снижением медианы времени до прогрессии заболевания.

**Заключение.** Данные, полученные при применении NGS-технологии, позволяют подтвердить клональную природу заболевания и оценить прогноз течения заболевания для пациентов с Ph-МПН. Показано влияние мутаций неясного значения в генах-участниках сигнальных путей совместно с патогенными мутациями на прогрессию заболевания.

Кислова М. И.<sup>1</sup>, Иванова М. О.<sup>2</sup>, Ларина Ю. В.<sup>3</sup>, Пожарский Е. Д.<sup>4</sup>, Митина Т. А.<sup>5</sup>, Березина О. В.<sup>6</sup>, Волкова С. А.<sup>7</sup>, Кучма Г. Б.<sup>8</sup>, Самарина С. В.<sup>9</sup>, Хусаинова Г. Н.<sup>10</sup>, Гаммершмидт Ю. С.<sup>11</sup>, Цыганок Т. Н.<sup>12</sup>, Латыпова А. А.<sup>13</sup>, Букин Д. В.<sup>14</sup>, Скворцов А. В.<sup>15</sup>, Журавков А. В.<sup>16</sup>, Алексеева Д. В.<sup>17</sup>, Дубов В. С.<sup>18</sup>, Кудинова И. Ю.<sup>19</sup>, Дедюхина К. С.<sup>20</sup>, Зинина Е. Е.<sup>21</sup>, Бахтина В. И.<sup>19</sup>, Любченко М. А.<sup>22</sup>, Семенов И. С.<sup>23</sup>, Нерedyко Ю. С.<sup>24</sup>, Мартынова Ю. П.<sup>25</sup>, Пашнева Е. А.<sup>26</sup>, Комарцева Е. Ю.<sup>27</sup>, Старикова Е. В.<sup>28</sup>, Бялик Т. Е.<sup>29</sup>, Дмитриева Е. А.<sup>30</sup>, Птушкин В. В.<sup>30</sup>, Никитин Е. А.<sup>30</sup>

## ВЕНЕТОКЛАКС В ПРОГРЕССИИ НА ИБРУТИНИБЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

<sup>1</sup>ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», <sup>2</sup>ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, <sup>3</sup>ГКБ № 52 ДЗМ, <sup>4</sup>ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, <sup>5</sup>ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», <sup>6</sup>Кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии (ФПКППВ), ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <sup>7</sup>Кафедра госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, <sup>8</sup>Кафедра факультетской терапии и эндокринологии, ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, <sup>9</sup>ФГБУН КНИИ-ГипК ФМБА России, <sup>10</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» имени профессора М.З. Сигала, <sup>11</sup>ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», <sup>12</sup>ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», <sup>13</sup>ГБУЗ «РКБ им. Г.Г. Куватова», <sup>14</sup>ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», <sup>15</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, <sup>16</sup>ГАУЗ «Брянская областная больница № 1», <sup>17</sup>ГБУЗ ЯО «Рыбинская областная больница № 1», <sup>18</sup>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», <sup>19</sup>КГБУЗ «Краевая клиническая больница», <sup>20</sup>ГБУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», <sup>21</sup>БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», <sup>22</sup>ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», <sup>23</sup>ГБУЗ «Центральная городская больница № 7», <sup>24</sup>ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», <sup>25</sup>ГБУЗ «Краснодарский онкологический диспансер № 1», <sup>26</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», <sup>27</sup>ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», <sup>28</sup>ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2» МЗ Краснодарского края, <sup>29</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, <sup>30</sup>ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

**Введение.** В настоящее время венетоклак является наиболее оправданной терапевтической опцией у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в прогрессии на ибрутинибе. Оптимальный препарат для комбинации с венетоклаксом, цели и продолжительность терапии, предикторы ответа не определены. Всего несколько исследований включают пациентов в прогрессии на ибрутинибе (Kater A, 2019). Подходы к отмене ибрутиниба и добавлению моноклональных антител к CD20 (анти-CD20) остаются нерешенными задачами.

**Цель работы.** Ретроспективное сравнение исходов терапии у пациентов, получающих венетоклак в монотерапии и в комбинации

с анти-CD20, оценка влияния продолжения приема ибрутиниба в комбинации с венетоклаксом.

**Материалы и методы.** Исследование включает 122 пациента с прогрессией ХЛЛ на терапии ибрутинибом (iwCLL2018). Данные были собраны из 27 центров 25 регионов России. 54 пациента (44%) получили венетоклак без анти-CD20, 46 (38%) в комбинации с обинутузумабом (38%), 22 (18%) с ритуксимабом. Пациенты, которые отменили ибрутиниб менее чем через 3 месяца от начала приема венетоклакса, рассматривались как пациенты, прекратившие прием ибрутиниба.

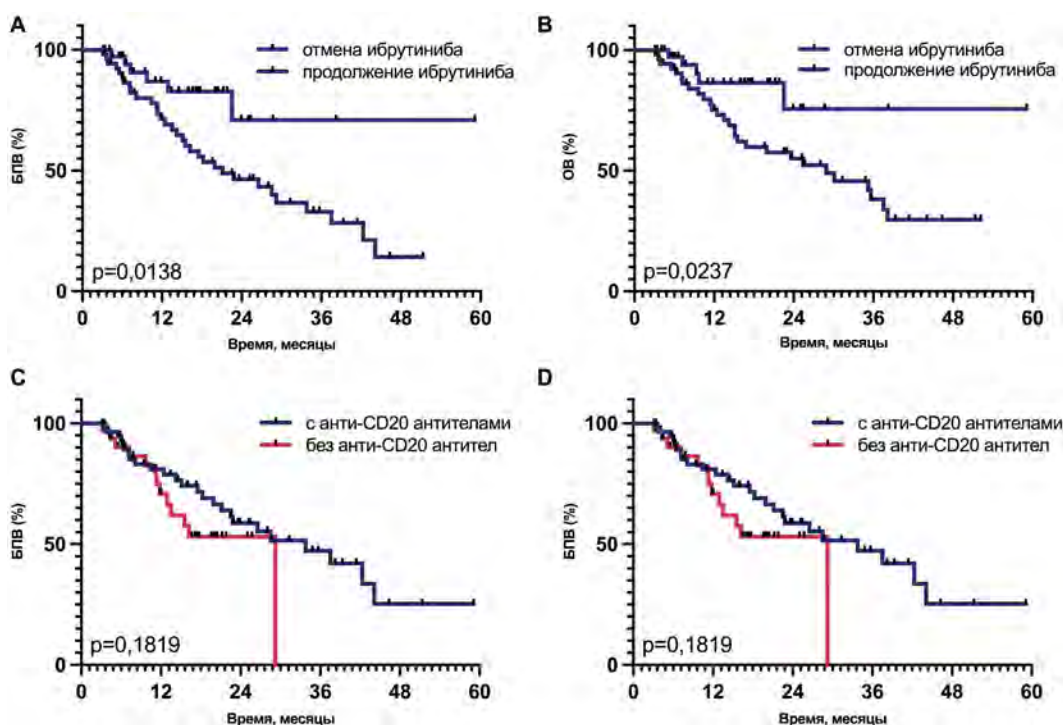


Рис.

## Результаты и обсуждение.

Медиана возраста 63 года (разброс 30–82), 76 мужчин (62%). Медиана бессобытийной выживаемости (БПВ) для всех пациентов 26,5 месяца, общей выживаемости (ОВ) 35,2 месяца. У 15 пациентов (12%) произошла трансформация Рихтера (тР) перед началом терапии венетоклаксом, и пациенты с тР были исключены из анализа выживаемости. Факторами неблагоприятного прогноза были время до прогрессии на ибрутинибе  $< 24$  месяцев (БПВ: ОР 0,53, 95%ДИ 0,27–1,06,  $p=0,04$ ; ОВ: ОР 0,45, 95%ДИ 0,22–0,93,  $p=0,01$ ), статус ECOG  $> 2$  (БПВ: ОР 0,37, 95%ДИ 0,1–1,35,  $p=0,007$ ; ОВ: ОР 0,32, 95%ДИ 0,08–1,27,  $p=0,002$ ). Значимых различий между характеристиками пациентов, которые прекратили или продолжили прием ибрутиниба, не выявлено (табл.). В последней группе у большего числа пациентов

была отмечена ТР. Отмена ибрутиниба была ассоциирована с лучшими исходами терапии (БПВ: ОР 3,72, 95%ДИ 1,95–7,09; ОВ: ОР 3,93, 95%ДИ 1,96–7,88, рис. 1А, В). Всего было зарегистрировано 15 случаев смерти до прогрессии (COVID-19 — 11, др. опухоли — 2, внезапная смерть — 1, пневмония — 1), большинство в группе, продолжившей прием ибрутиниба (13). Пациенты, получившие анти-CD20, были моложе (медиана 63 против 69 лет,  $p=0,03$ ), остальные параметры не отличались. Добавление анти-CD20 не дало преимущества в БПВ (ОР 1,38, 95%ДИ 0,69–2,7) и ОВ (ОР 1,36, 95%ДИ

Таблица.

Характеристика	Все пациенты	Ven ± R/G	I-Ven ± R/G	P	R/G-Ven ± I	Ven ± I	P
Число пациентов	96	39	57		62	34	
Медиана возраста	63 (30–82)	63,5 (30–85)	62,5 (35–83)	0,46	62 (30–83)	69 (45–85)	0,03
Мужчины/женщины	60/36	22/17	38/19	0,3	41/21	19/15	0,32
Стадия по Binet							
A	4	3	1	0,35	2	2	0,8
B	60	23	37		39	21	
C	32	13	19		21	11	
ECOG							
≤2	89	38	51	0,24	59	30	0,24
≥3	7	1	6		3	4	
Предшествующее число линий							
1 линия	3	1	2	0,99	3	0	0,55
2 и более	93	38	55		59	34	
Лимфатические узлы >5 см	45/93	19/36	26/57		29/60	16/33	0,98
Цитогенетический риск							
del17p	42/78	13/25	29/53	0,82	29/55	13/23	0,76
комплексный кариотип	29/42	8/15	23/29	0,07	22/33	8/9	0,25
Трансформация Рихтера на терапии венетоклаксом	7	0	7	0,04	3	4	0,24
Медиана времени до прогрессии на ибрутинибе	32,34	33,87	30,72	0,34	34,43	28,79	0,61

Клименко Е. С., Данишян К. И., Соболева О. А., Киценко Е. А., Батров П. А.

## ОСЛОЖНЕНИЯ СПЛЕНЭКТОМИИ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Спленэктомия (СЭ) является методом лечения ряда гематологических заболеваний. Согласно литературным данным частота послеоперационных осложнений остается высокой и составляет от 10 до 55%. Все осложнения СЭ можно разделить на хирургические (внутрибрюшное кровотечение, острый послеоперационный панкреатит, панкреатический свищ, гематома или абсцесс левого поддиафрагмального пространства, инфекционные осложнения со стороны операционной раны) и нехирургические осложнения (острый тромбоз воротной вены, тромбоэмболия легочной артерии, пневмония).

**Цель работы.** Охарактеризовать основные осложнения СЭ у пациентов с опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями системы крови.

**Материалы и методы.** В 2021–2022 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было выполнено 181 СЭ, из них лапароскопическим доступом (ЛСЭ) — 106 (52,5%), из них конверсия лапароскопического доступа выполнена в 10,4% ( $n=11$ ), открытая СЭ (ОСЭ) — 74 (40,9%). ЛСЭ в сочетании с другими операциями выполнена в 18,9% ( $n=18$ ), а ОСЭ — 44,6% ( $n=33$ ). СЭ была выполнена 85 (46,9%) пациентам с гематологическими заболеваниями (иммунная тромбоцитопения, апластическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия и др.) и 96 (53,1%) пациентам с онкогематологическими заболеваниями (лимфопролиферативные и миелолифферативные заболевания).

**Результаты и обсуждение.** У 40 (19,6%) больных возникли интра- и послеоперационные осложнения. Основные осложнения представлены на рис. Сочетание нескольких осложнений встречалось в 57,5% ( $n=23$ ). Основной причиной для конверсии доступа ( $n=11$ ) в 100% случаев было внутрибрюшное кровотечение с затруднением визуализации источника. При конверсии послеоперационные осложнения возникли у 66,6% больных ( $n=7$ ). Самым частым осложнением была пневмония в 57,7% ( $n=6$ ), а в 87,5% ( $n=6$ ) имелось сочетание нескольких осложнений. В группе больных с онкогематологическими заболеваниями осложнения достоверно возникали чаще, чем у пациентов с гематологическими

заболеваниями (35,3% против 54,2%  $p=0,008$ ,  $p<0,05$ ). Нехирургические осложнения возникают чаще, чем хирургические (32,5% против 24%). В 95,1% ( $n=174$ ) осложнения купированы консервативными мероприятиями, включавшими антибиотики, антикоагулянты, дезагреганты и антисекреторные препараты. Дренирование жидкостных скоплений под УЗ-контролем выполнено 5 больным (33,3%), а в 2 случаях больные оперированы в раннем послеоперационном периоде в связи с продолжающимся кровотечением из ложа селезенки. Летальный

**Закключение.** Наши данные не подтверждают гипотезу о том, что продолжение приема ибрутиниба более 1–3 месяцев дает преимущество в контексте прогрессии на ибрутинибе. Учитывая улучшение БПВ, можно предположить, что добавление анти-CD20 у пациентов, прекративших прием ибрутиниба, оправданно.

заболеваниями (35,3% против 54,2%  $p=0,008$ ,  $p<0,05$ ). Нехирургические осложнения возникают чаще, чем хирургические (32,5% против 24%). В 95,1% ( $n=174$ ) осложнения купированы консервативными мероприятиями, включавшими антибиотики, антикоагулянты, дезагреганты и антисекреторные препараты. Дренирование жидкостных скоплений под УЗ-контролем выполнено 5 больным (33,3%), а в 2 случаях больные оперированы в раннем послеоперационном периоде в связи с продолжающимся кровотечением из ложа селезенки. Летальный

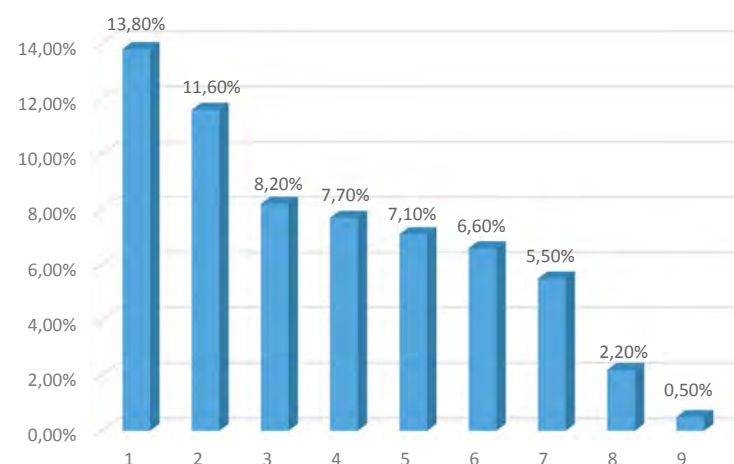


Рис. Основные осложнения СЭ

1 — послеоперационная пневмония, 2 — ОТБВ, 3 — жидкостные скопления, 4 — интра- и послеоперационные кровотечения, 5 — свищ поджелудочной железы, 6 — послеоперационный панкреатит, 7 — травма хвоста поджелудочной железы, 8 — гематома в левом поддиафрагмальном пространстве, 9 — пневмоторакс

исход отмечен у 2 (1,1%) пациентов с сепсисом, исходным тяжелым соматическим статусом, которые оперированы по витальным показаниям. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа выявлена инфекция *Klebsiella pneumoniae* с продукцией сериновых карбапенемаз группы OXA-48 и металло- $\beta$ -лактамаз группы NDM.

Климова О. У., Голубовская И. К., Кузнецов Ю. Н., Рудакова Т. А., Марченко М. В., Осипова А. А., Быкова Т. А., Кулагин А. Д.

## ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ КОМПЛЕМЕНТА

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

**Введение.** Ингибиторы комплемента является стандартом лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) и используется в России с 2012 года. Показания к терапии ингибиторами комплемента были сформулированы в клинических рекомендациях 2014 года (тромбозы, органная дисфункция, анемия с потребностью в трансфузиях эритроцитов и беременность) и обновлены в 2021 году (дополнены критериями высокой активности заболевания). На момент начала использования экулизумаба имелась селекция пациентов временем, а затрудненный доступ диктовал обеспечение наиболее тяжелых больных. Другими факторами, влияющими на формирование популяции пациентов, стала доступность и результаты мониторинга ПНГ при апластической анемии (АА).

**Цель работы.** Охарактеризовать профиль пациентов на терапии ингибиторами комплемента в России.

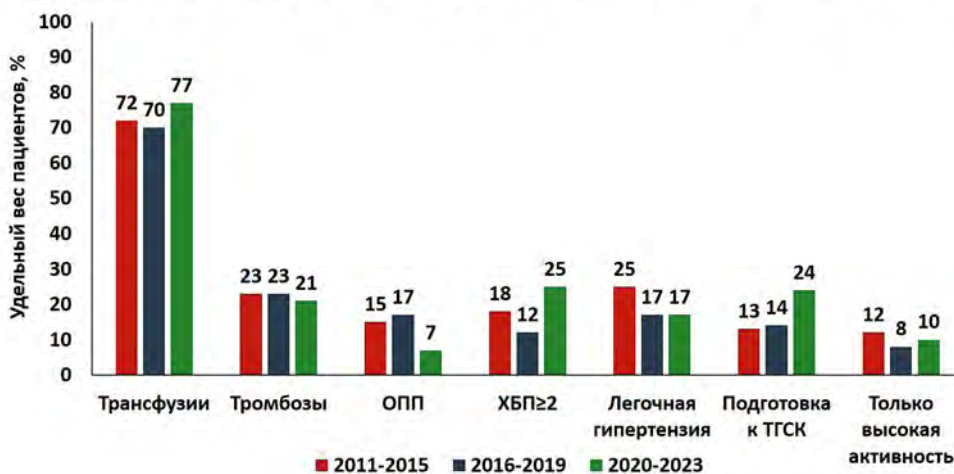
**Материалы и методы.** В проспективном исследовании 2011–2023 гг. в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова наблюдались и консультированы 211 больных с активной гемолитической ПНГ, получавших терапию С5-ингибитором (экулизумаб,  $n=191$ ; равулизумаб,  $n=20$ ). Проведен сравнительный анализ демографических характеристик,

формы ПНГ, клинического профиля, спектра показаний и времени доступа к терапии, частоты выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в трех последовательных временных периодах установления диагноза (11.2011–2015,  $n=111$ ; 2016–2019,  $n=71$ ; 2020–2023,  $n=29$ ). Статистический анализ включал описательные характеристики (пропорции, медианы), статистическая значимость различий оценивалась с помощью критерия Крускала – Уоллиса (количественные) и хи-квадрат Пирсона (категориальные).

**Результаты и обсуждение.** Среди демографических характеристик в сравниваемые периоды отмечена тенденция к росту удельного веса пациентов мужского пола (38, 42 и 45%, соответственно) и детей (5, 13 и 17%), медиана возраста на момент начала терапии составила 33 (13–72), 28 (7–73) и 28 (11–75) лет ( $p=0,0334$ ). Значительно изменилось соотношение пациентов с классической ПНГ и ПНГ/АА с повышением удельного веса последней (41, 61 и 62%, соответственно,  $p=0,0177$ ). Среди клинических симптомов на момент начала терапии не отмечено статистически значимых различий частоты гемоглобинурии (49, 51 и 34%), болей (48, 46 и 41%) и дисфагии (23, 20 и 21%). Спектр показаний к антикомплемментарной терапии приведен на рисунке 1. Сохраняется относительно редкое начало терапии по показанию только высокой активности ПНГ (8–12%) без трансфузий, тромбозов и выраженной органной дисфункции. Имеется тенденция к более частому использованию ингибиторов комплемента с последующей алло-ТГСК (13, 14 и 24%). Медиана времени ожидания терапии сократилось с 15 (0,2–106) до 6 (0–77) и 4 (0–29) месяцев соответственно ( $p=0,00001$ ).

**Заключение.** Проспективный анализ большой когорты пациентов с ПНГ, получающих антикомплемментарную терапию в России, демонстрирует изменяющийся во времени демографический и клинический профиль, редкое определение показаний к лечению на этапе высокой активности заболевания до развития глубокой анемии, тромбозов и органной дисфункции и значительное сокращение времени доступа к антикомплемментарной терапии.

Рисунок 1. Спектр показаний к антикомплемментарной терапии



Данные НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, 2011–2023

Клясова Г. А., Хрульнова С. А., Новикова А. А., Хабибуллин Н. Р., Кузьмина Л. А., Звонков Е. Е., Королева Д. А., Грибанова Е. О., Кравченко С. К., Мангасарова Я. К., Алешина О. А., Фидарова З. Т., Соловьев М. В., Паровичникова Е. Н.

## ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ *Enterobacteriales* С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ, У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** В последние годы наблюдается существенное увеличение инфекций, вызванных *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, лечение которых сопряжено с большими трудностями.

**Цель работы.** Изучить молекулярно-генетические характеристики возбудителей и выживаемость при инфекциях, вызванных *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, у больных с гематологическими заболеваниями.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование были включены больные с гематологическими заболеваниями и инфекцией,

вызванной *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз. Бактерии были выделены из гемокультуры или жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Все пациенты проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (2016–2023 гг.). Гены карбапенемаз и гены вирулентности исследовали методом ПЦР, сиквенс-типы (sequence type, ST) — с помощью мультилокусного сиквенс-типирования (МЛСТ). При выделении *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз назначали цефтазидим/авибактам в сочетании с колистином, при детекции металлоферментов дополнительно назначали азтреонам, у части больных использовали



комбинацию меропенема (6г/сут) в сочетании с колистином. Выживаемость оценивали в течение 30 дней.

**Результаты и обсуждение.** Инфекции, вызванные *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, впервые возникли у 124 больных (медиана возраста 47 лет (18–79), из них 30,6% ( $n=38$ ) были после алло-ТГСК (36 — острые лейкозы, 2 — другие заболевания), 6,5% ( $n=8$ ) после ауто-ТГСК, а 62,9% ( $n=78$ ) ТГСК не проводилось (32 — острые лейкозы, 26 — лимфомы, 6 — апластическая анемия, 4 — порфирия, 3 — множественная миелома, 7 — другие). Инфекция кровотока была диагностирована у 74 (59,7%) больных, пневмония у 28 (22,6%), инфекция кровотока в сочетании с пневмонией у 22 (17,7%). Среди возбудителей лидирующую позицию занимали *K. pneumoniae* (90,3%,  $n=112$ ), далее *E. coli* (8%,  $n=10$ ), *K. pneumoniae* + *E. coli* (0,8%,  $n=1$ ), *S. marcescens* (0,8%,  $n=1$ ). Лейкоциты  $<1,0 \times 10^9/\text{л}$  были у 76 (61,3%) пациентов на момент диагностики инфекции. Необходимость пребывания в ОРИТ была у 76 (61,3%) больных. Колонизация кишечника *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз была у 117 (95,1%) из 123 пациентов с инфекцией, во всех случаях было совпадение по виду и генам карбапенемаз. В табл. представлены характеристики микроорганизмов. Сериновые карбапенемазы (ОХА-48 и КРС) были у 82 (66%) бактерий, металлокарбапенемазы (моно/сочетание с сериновыми) у 39 (31,5%). Отмечено преобладание групп карбапенемаз ОХА-48 (53,2%), принадлежность *K. pneumoniae* к ST 395 (36,5%). Гены вирулентности были определены у 56 (66,7%) из 85 *K. pneumoniae* из гемокультуры. Выживаемость на 30-й день составила 59,5%, рис. 1. Достоверно ниже была выживаемость у больных с инфекцией кровотока и пневмонией (27,3%,  $p<0,001$ ), при выделении из гемокультуры *K. pneumoniae*, ST23 (21,4%), детекции 3 и более генов вирулентности, рис. 2. Выживаемость была сопоставимая при разных группах карбапенемаз.

**Заключение.** Инфекции, вызванные *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, характеризуются высокой летальностью. Отмечено влияние молекулярно-генетических маркеров на выживаемость.

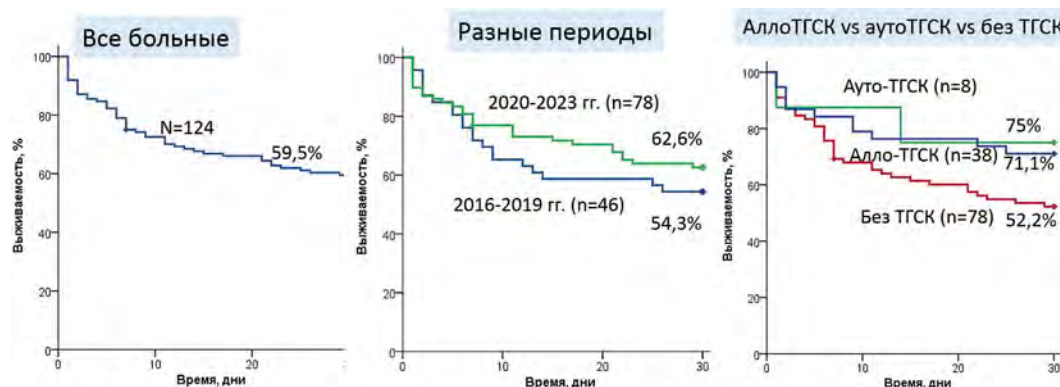


Рисунок 1. Общая выживаемость больных с инфекцией, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз

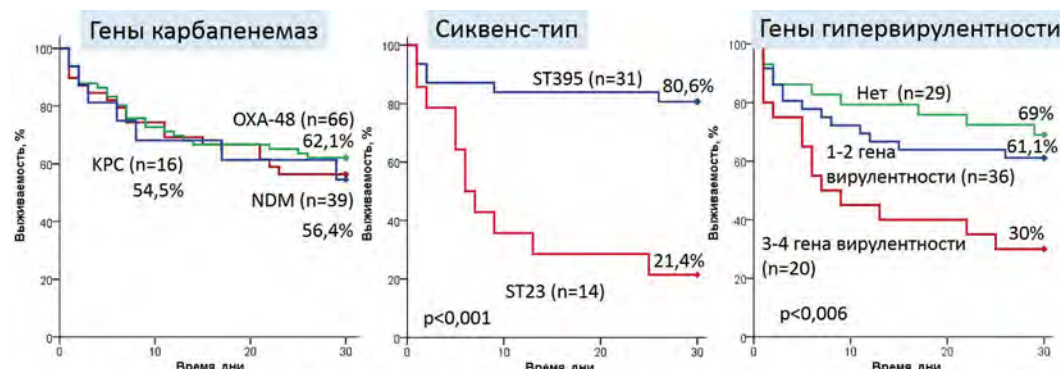


Рисунок 2. Общая выживаемость больных с инфекцией, вызванной *K.pneumoniae* с продукцией карбапенемаз, в зависимости от генетических маркеров

Таблица. Молекулярно-генетическая характеристика *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз

Показатель	Число штаммов, n (%)
<b>Группы генов карбапенемаз у <i>Enterobacterales</i></b>	
<b><i>Enterobacterales</i> (n=124)</b>	
Моновариант	96/124 (77,4%)
OXA-48	66/124 (53,2)
KPC	16/124 (12,9)
NDM	14/124 (11,3)
Сочетание	28/124 (22,6)
OXA-48+NDM	17/124 (13,7)
KPC+NDM	6/124 (4,8)
OXA-48+KPC	3/124 (2,4)
OXA-48+NDM+KPC	2/124 (1,6)
<b>Сиквенс-типы <i>K. pneumoniae</i> (гемокультура)</b>	
<b><i>K. pneumoniae</i> (n=85)</b>	
ST395	31/85 (36,5)
ST23	14/85 (16,5)
ST101	9/85 (10,6)
ST512	9/85 (10,6)
Другие (ST874, ST147, ST377, ST11, ST307, ST13, ST15, ST258)	22/85 (25,9)
<b>Гены вирулентности <i>K. pneumoniae</i></b>	
нет	29/85 (34,1)
1–2	36/56 (64,3)
3–5	20/56 (35,7)

Ковязин А. К.<sup>1</sup>, Филатова Л. В.<sup>2</sup>, Зюзгин И. С.<sup>2</sup>, Артемьева А. С.<sup>2</sup>, Поляцкин И. Л.<sup>2</sup>, Семиглазова Т. Ю.<sup>2</sup>

## КОНСОЛИДАЦИЯ РЕМИССИИ У ПАЦИЕНТОВ С IV СТАДИЕЙ ДВККЛ С DEL ПРОВЕДЕНИЕМ ВДХТ С АУТО-ТГСК В ПЕРВОЙ ЛИНИИ

<sup>1</sup>ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России», <sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ

**Введение.** Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) с двойной экспрессией белков MYC и BCL2 (DEL, double-expressor lymphoma) характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом с высокой вероятностью рецидива после иммунохимиотерапии (ИХТ) первой линии. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК) в первой линии лечения является клинической опцией консолидации ремиссии. С учетом труднодоступности наиболее современных методик (CAR-T) и препаратов для лечения ранних рецидивов ДВКЛ на территории РФ, ВДХТ с ауто-ТГСК в первой

линии лечения может быть оптимальным методом консолидации ремиссии у таких пациентов.

**Цель работы.** Повышение эффективности лечения пациентов с ДВКЛ с DEL.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализировано 105 пациентов, в возрасте 18–65 лет, с IV стадией ДВККЛ NOS, DEL, IPI  $\geq 2$ , достигших полного или частичного ответа после 6 курсов ИХТ по схемам R-CHOP/R-DA-EPOCH (табл. 1). Пациенты получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2010 по 2019 год. В группе ТГСК ( $n=35$ ) проводилась ВДХТ

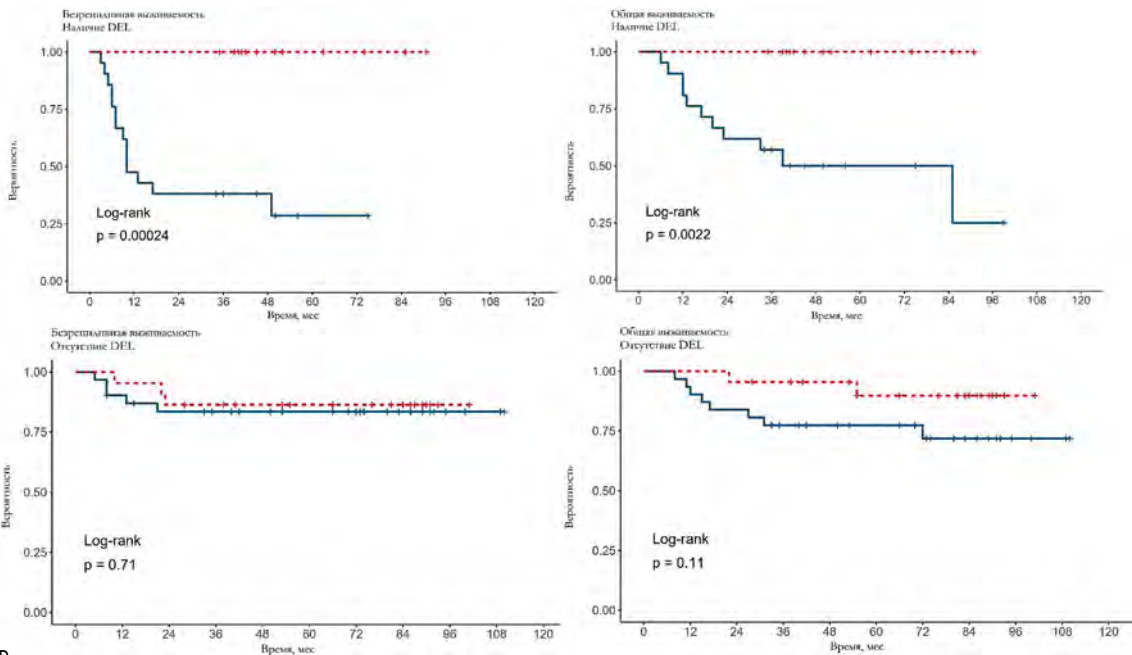


Рис.

Таблица 1. Характеристики пациентов

Характеристика	Критерий	ТГСК, n=35		Сравнение, n=70		p-value
		n	%	n	%	
Пол	Мужской	18	51	32	46	0,67
	Женский	17	49	38	54	
IPI	2	10	29	29	41	0,28
	3	19	54	25	36	0,09
	>4	6	17	16	23	0,67
Bulky (≥ 7,5 см)	Да	21	60	24	34	0,02
	Нет	14	40	46	68	
Экстра > 1	Да	27	77	50	71	0,69
	Нет	8	23	20	29	
Поражение костного мозга	Да	7	20	17	24	0,8
	Нет	28	80	53	76	
Поражение легкого	Да	7	20	15	21	0,86
	Нет	28	80	55	79	
Поражение желудка	Yes	13	37	15	21	0,13
	No	22	63	55	79	
Подтип	GCB	16	46	21	30	1,0
	Non-GCB	19	54	27	39	
	Нет данных	0	0	22	31	
DEL	Да	13	37	21	30	0,82
	Нет	22	63	31	44	
	Нет данных	0	0	18	26	
ИХТ	R-CHOP	16	46	55	79	0,004
	DA-EPOCH-R	19	54	15	21	
Характеристика	Критерий	ТГСК, n=35		Сравнение, n=70		p-value
Период наблюдения (мес)	Сред±ст. откл	60,6±22,4		62,5±41,1		0,78
	Медиана (границы)	68 (19–82)		55 (6–143)		
Возраст (лет)	Сред±ст. откл	48,0±11,7		48,9±12,5		0,53
	Медиана (границы)	53 (18–63)		53 (22–64)		
ЛДГ (Ед/л)	Сред±ст. откл	385,3±272,9		417,7±240,6		0,42
	Медиана (границы)	295 (169–1450)		347 (145–1065)		
Ki67 (%)	Сред±ст. откл	81,7±13,5		86,9±14,1		0,03
	Медиана (границы)	82,5 (40–100)		90 (50–100)		

Таблица 2. Модель логистической регрессии — обучающая группа (сравнения)

Predictor	Estimate	SE	Z	p	OR	95%CI OR
B <sub>0</sub> — interception	−4,33	3,03	−1,43	0,152	0,01	3,49e <sup>−5</sup> –4,91
DEL (Да/Нет)	2,00	0,87	2,27	0,02	7,39	1,32–41,4
Легкое (Да/Нет)	2,63	1,04	2,51	0,01	13,8	1,78–107,7
Желудок (Да/Нет)	−2,29	1,25	−1,83	0,06	0,1	0,01–1,18
Пол (Муж/Жен)	0,32	0,82	0,39	0,69	1,38	0,27–6,93
Возраст (лет)	0,01	0,03	0,54	0,58	1,01	0,95–1,09
Ki67 (%)	0,02	0,02	0,73	0,46	1,02	0,96–1,08
Характеристики						
Качество (AUC)					0,859	
Предсказательная сила (R <sub>2</sub> N)					0,508	
Чувствительность (%)					83,3	
Специфичность (%)					85,7	
Точность (%)					84,8	
Прогностическая ценность позитивная (%)					78,9	
Прогностическая ценность негативная (%)					88,8	

с ауто-ТГСК в первой линии. Группа сравнения (n=70) находилась под наблюдением после 6 курсов ИХТ, у всех пациентов был достигнут полный ответ. Первичная конечная точка — 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ), вторичная конечная точка — 3-летняя общая выживаемость (ОВ). Для оценки факторов риска наступления рецидива использовалась модель биномиальной логистической регрессии. Группа сравнения выбрана обучающей, группа ТГСК — тестовой.

**Результаты и обсуждение.** У пациентов с DEL группы ТГСК 3-летняя БРВ составила 100% [95%ДИ 100–100] против 28,6% в группе сравнения, p<0,001 (рис. 1). Отмечено повышение 3-летней ОВ при проведении ТГСК в первой линии — 100% [95%ДИ 100–100] против 57,1% [95%ДИ 39,5–82,8], p=0,002. При отсутствии DEL влияния ТГСК в первой линии на 3-летнюю БРВ не прослеживалось — 86,4% [95%ДИ 73,2–100] в группе ТГСК против 83,5% [95%ДИ 71,3–97,8] в группе сравнения, p=0,71. Отмечена тенденция к повышению 3-летней ОВ при проведении ТГСК в первой линии — 95,5% [95%ДИ 87,1–100] против 77,4% [95%ДИ 64–93,6], p=0,11. При анализе регрессионной модели выявлено 2 независимых значимых фактора: DEL и сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением легкого. Исходя из показателей прогностической ценности, при ИХТ первой линии шанс наступления рецидива у пациентов с DEL — 78,9%, шанс избежать рецидива при отсутствии DEL 88,8% (табл. 2). В тестовой группе указанные факторы не подтвердили свою значимость (p=0,99). Принимая во внимание идентичность характеристик пациентов и данные анализа выживаемости, можно сделать вывод о преодолении негативного влияния DEL на прогноз проведением ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии.

**Заключение.** Выбранные пациенты с DEL демонстрируют лучшие показатели 3-летней БРВ (p<0,001) и ОВ (p=0,002) при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии. Проведение ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии способно преодолеть негативное влияние DEL на прогноз у пациентов с ДВККЛ в возрасте 18–65 лет, IV стадией, IPI≥ 2 и наличием DEL.

Королева Д. А., Щецова О. О., Габеева Н. Г., Смольянинова А. К., Татарникова С. А., Беляева А. В., Бадмажапова Д. С., Галстян Г. М., Федорова С. Ю., Ковригина А. М., Звонков Е. Е.

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** ПДВККЛ ЦНС отличается крайне неблагоприятным прогнозом на стандартных программах ПХТ. Комбинация схемы R-MPV (ритуксимаб, метотрексат, прокарбазин, винкристин) и ауто-ТГСК в режиме кондиционирования ТВС (тиотепа, бусульфид, циклофосфамид) позволила достичь 81% 5-л БПВ и ОВ (А. Омиго, 2015). По обновленным результатам 2023 года при медиане наблюдения 12 лет 10- и 15-летняя БПВ и ОВ составили 80% (А. Омиго, 2023). В 2015 году в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было инициировано проспективное исследование «CNS-2015» (R-MPV № 4 + ТВС/ауто-ТГСК + поддержка темозоломидом).

**Цель работы.** Представить долгосрочные результаты терапии ПДВККЛ ЦНС по протоколу «CNS2015».

**Материалы и методы.** С 2015 по 2022 г. было включено 36 больных ПДВККЛ ЦНС. Средний возраст — 48 (18 — 70) лет, >60 лет — 5 (14%). М:Ж — 20 (55%):16 (45%). Распределение больных по шкале MSK: I класс — 21 (58%), II класс — 10 (28%), III класс — 5 (14%) больных. Индукция ремиссии проводилась по схеме R-MPV № 4. При достижении ПР или ЧР выполнялась ауто-ТГСК в режиме кондиционирования ТВС. В течение 2-х лет после ауто-ТГСК проводилась поддерживающая терапия темозоломидом в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 месяца в течение 5 дней.

**Результаты и обсуждение.** Из 36 больных 1 погиб от ТЭЛА на 1 индукционном курсе ХТ. Завершили терапию по схеме R-MPV 35 пациентов. Общий ответ составил 100%: ПР — 26 (74%), ЧР — 9 (26%). У 3 (8%) больных развилась ОПН, не требующая проведения гемодиализа. Осложнения после R-MPV: лихорадка более 38 °С — 5 (14%), пневмония — 2 (8%), инфекция кровотока — 2 (8%). Из 35 больных ауто-ТГСК/ТВС была выполнена 31, в 4 случаях ауто-ТГСК не была проведена (1 — отказ больного, 1 — коморбидность, 2 — неэффективность мобилизации ГСК). Среднее время восстановления количества нейтрофилов и тромбоцитов после ауто-ТГСК — 9 (8–14) и 12 (9–23) дней соответственно. Осложнения после ауто-ТГСК: стоматит 1–3-й степени — 31 (100%), энтеропатия 1-й степени — 26

(83%), повышение температуры тела — 18 (58%), вирусные инфекции 10 (32%), сепсис — 4 (13%) больных. После ауто-ТГСК всем больным проводилась поддерживающая терапия. При среднем сроке наблюдения — 54 (39–98) мес у 26 пациентов после ауто-ТГСК сохраняется ПР. У 5 больных развился ранний рецидив ПДВККЛ ЦНС в сроки от 3 до 10 мес. Несмотря на проводимую терапию (леналидомид, ибрутиниб, ниволумаб, ДЛТ, алло-ТГСК) все 5 больных погибли. В ПР умерли 2 пациента в связи с ОССН, ОПечН. Среди 4 больных без ауто-ТГСК — 3 в ПР (поддержка леналидомидом + темозоломидом), 1 — рецидив (+5 мес). Таким образом, в настоящее время живы в ПР 25 пациентов, БСВ и ОВ составили 78% (график 1).

**Заключение.** Протокол «CNS-2015» продемонстрировал высокую эффективность в терапии ПДВККЛ ЦНС с возможностью достижения до 80% полных длительных ремиссий. Учитывая наличие ранних рецидивов поиск наиболее эффективной терапии продолжается. Для улучшения результатов терапии больных ПДВККЛ ЦНС рациональна интеграция в схему лечения таргетных препаратов — иммуномодуляторов, ингибиторов иммунных контрольных точек и ингибиторов БТК [L.R. Schaff, 2021].

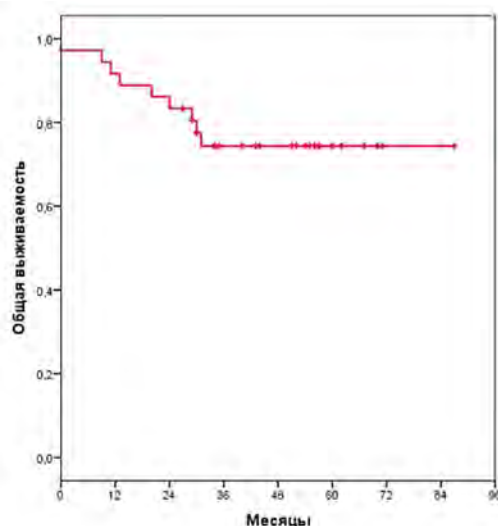


Рис. 1

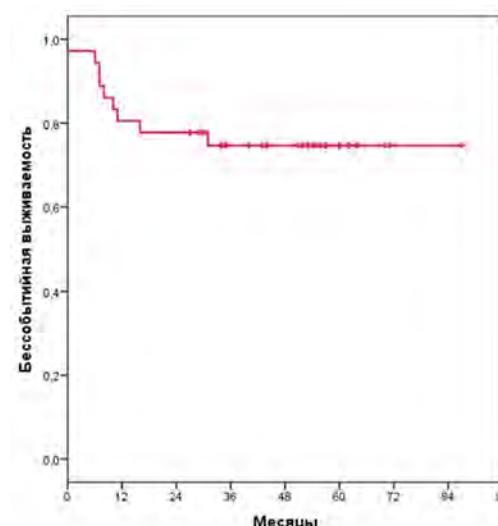


Рис. 2

Костин А. И., Буланов А. Ю., Клычникова Е. В., Сергеева Е. И., Набатчикова Н. А., Виноградов И. А.

## КОНСЕРВИРОВАННАЯ КРОВЬ О(1) ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ОСТРОЙ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ: ОЦЕНКА ДОНОРСКОГО РЕСУРСА И ТЕХНОЛОГИИ ЗАГОТОВКИ

ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

**Введение.** Геморрагический шок — наиболее частая причина смерти при травмах среди военных и гражданского населения. Использование цельной консервированной крови (КК) на раннем госпитальном этапе — перспективная тактика при острой массивной кровопотере. Преимущества данной трансфузионной среды: наличие эритроцитов, факторов свертывания и «холодных тромбоцитов» с возможностью одномоментного, оперативного их использования для стартовой коррекции анемии и коагулопатии. В мире обсуждается универсальное использование, при активации протокола массивной трансфузии, 2–4 доз цельной крови О(1) с низким титром анти-А и анти-В, хранившейся до 14 дней [Yazer M., 2016; Phillip M., Kemp Bohan, 2021; Zitek T., 2023]

**Цель работы.** Определить частоту встречаемости в популяции доноров О(1) Rh-отр высокого титра естественных анти-А и анти-В антител. Изучить влияние 7-дневного хранения на параметры качества и вязко-эластические свойства консервированной крови, заготовленной по модифицированной методике

**Материалы и методы.** Проведен скрининг 236 доноров О(1) Rh-отр на титр естественных анти-А и анти-В антител в их плазме. Проведена оценка *in vitro* 7 доз КК заготовленной по модифицированной методике с сохранением тромбоцитов. На +1 сут и +7 сут хранения КК определялись параметры качества: гемоглобин (Нв) в дозе, % гемолиза, остаточные лейкоциты, тромбоциты. Также проведена интегральная оценка вязко-эластических свойств консервированной крови в тесте НАТЭМ на +1 сут и +7 сут хранения. В качестве контроля использованы 7 доз КК лейкоредуцированной на +1 сут хранения.

**Результаты и обсуждение.** Высокий титр (>1:256) естественных анти-А и анти-В антител встретился в плазме 2 (1%) доноров О(1) Rh-отр, тогда как «безопасный» титр (< 1:64) у 198 (84%). В остальных случаях титр антител был в диапазоне 1:64–1:256. Используемый процессинг позволил редуцировать содержание лейкоцитов в дозе до 0,17×10<sup>9</sup>/л, которое оставалось неизменным в процессе хранения, при этом удалось сохранить тромбоциты, их количество в начале



хранения составило  $0,54 \times 10^{11}$  в дозе, однако на +7 сут хранения уменьшилось до  $0,4 \times 10^{11}$  ( $p=0,02$ ). Содержание Нв и % гемолиза в процессе хранения существенно не изменились. Интегральная оценка в тесте НАТЭМ продемонстрировала образование достаточно плотного сгустка, не значимо изменившегося в течение 7-дневного хранения (см. табл.), тогда как аналогичное исследование КК прошедшей лейкофильтрацию продемонстрировало минимальный сгусток, образовавшийся только за счет факторов свертывания, что обусловлено незначительным содержанием тромбоцитов в данной трансфузионной среде

**Заключение.** Большинство доноров O(I) Rh-отр имеют низкое содержание естественных анти-А и анти-В антител и потенциально безопасны для АВО неидентичных реципиентов. Использование модификации процессинга заготовки КК, позволяет редуцировать

содержание лейкоцитов, сохранить тромбоциты, обеспечить качество и гемостатический потенциал трансфузионной среды в процессе 7-дневного хранения

Таблица 1. Сравнительная оценка вязкоэластических свойств консервированной (цельной) крови в процессе хранения

Параметр (НАТЭМ)	+ 1 сут хранения	+7 сут хранения	p
CT, время сгущения, сек	597	584	0,65
CFT, время формирования сгустка, сек	274	283	0,91
alfa, формирование сгустка,°	49	45	0,45
A10, твердость сгустка, мм	36	33	0,43
MCF, максимальная твердость сгустка, мм	48	50	0,56
Li 30, лизис сгустка за 30 минут, %	100	100	-
MCE. Максимальная гибкость (плотность) сгустка, %	97	75	0,06

Кривоносова Н. В., Кожемяко О. В., Курманова О. В.

ИЗБИРАТЕЛЬНЫЙ СКРИНИНГ АНТИ-НВС-АНТИТЕЛ У ДОНОРОВ В ХАБАРОВСКЕ

КГБУЗ «Краевая станция переливания крови»

**Введение.** Согласно экспертным оценкам, в РФ насчитывается около 3 млн больных хроническим гепатитом В (ХГВ). Особенности естественного течения ХГВ предполагают наличие HBsAg-негативных стадий заболевания, когда сывороточное содержание HBsAg ниже 0,01 МЕ/мл: инкубационный период; перед исчезновением HBsAg из циркуляции; при хронической инфекции; при наличии мутаций в вирусном геноме; в случае двойной инфекции — ВГВ и ВГС или ВГВ и ВИЧ. Перенесенный ВГВ характеризуется наличием анти-HBsAg-антител и анти-НВсантител. Анти-HBsAg-антитела через многие годы после перенесенной инфекции могут не определяться, анти-НВс-антитела появляются одними из первых и долго сохраняются, позволяя выявлять ВГВ-инфицированных лиц в HBsAg-негативной стадии заболевания или с низким титром HBsAg.

**Цель работы.** Оценить частоту встречаемости анти-НВс-антител при избирательном скрининге образцов крови доноров Хабаровска.

**Материалы и методы.** ИФА, ИХЛА, дескриптивная статистика.

**Результаты и обсуждение.** Согласно Приказу МЗ РФ № 116бн от 28.10.2020 г. отменены подтверждающие исследования при получении положительных результатов скрининговых тестов на наличие HBsAg и суммарных антител к вирусу гепатита С, но введено дополнительное избирательное исследование на наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В. В 2021–2022 гг. в КГБУЗ «Краевая станция переливания крови» Хабаровска исследовано 48 406 образцов крови доноров. В группы дополнительного тестирования на анти-НВс-антитела был включен 241 образец. Получено 35 положительных результатов. Распределение причин и результатов дополнительного тестирования доноров на анти-НВс-антитела представлены в табл. 1. При сравнении групп первичных и повторных доноров, доноров мужчин и женщин статистически значимых различий по обнаружению анти-НВсog-положительных образцов выявлено не было. В структуре брака образцов крови доноров количество положительных результатов исследования на анти-НВс-антитела превзошло количество HBsAgположительных образцов (табл. 2). При сравнении данных нашего исследования с данными когортного одномоментного скринингового исследования образцов крови доноров г. Хабаровска, проведенного ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 02.2020 г. и опубликованного в научно-практическом журнале «Гематология и трансфузиология» 23 (1) 2022 г., обращает внимание, что относительное количество анти-НВсog положительных образцов при избирательном скрининге существенно превышает количество положительных результатов при проведении когортного исследования (табл. 3).

**Заключение.** Количество выявленных анти-НВсog-положительных образцов в течение 2 лет превышает количество

HBsAg-положительных образцов, несмотря на ограниченное количество образцов крови доноров при избирательном тестировании. Вероятность выявления анти-НВсog-положительных образцов случайна, и среди необследованных по этому показателю доноров с одинаковой частотой встречается у первичных и повторных доноров, у доноров мужчин и женщин в разных возрастных группах. Исследование образцов крови доноров на анти-НВс-антитела целесообразно ввести в перечень обязательных тестов для выявления инфицированных HBsAg-негативных доноров и дополнительного обеспечения вирусной безопасности гемотрансфузий.

Таблица 1. Причины и результаты дополнительного тестирования доноров на антитела к ядерному антигену гепатита В

Причина дополнительного исследования на анти-НВс	Всего, (n)	% от общего числа обследованных	Выявлено анти-НВс-положит. образцов, (n)	% от общего числа анти-НВс-положит. образцов
Проведение повторного иммунологического обследования донора после окончания временного медицинского отвода (120 дней)	48	20	6	17
Получение положительного результата при молекулярно-биологическом исследовании в первой постановке в минипуле на наличие:				
вирусов иммунодефицита человека	101	42	17	49
вируса гепатита В	47	19,5	6	17
вируса гепатита С	45	17,5	6	17

Таблица 2. Структура брака образцов крови доноров по наличию маркеров гемотрансмиссивных инфекций

Год	АТ/АГ ВИЧ-1, -2	Суммарные антитела к гепатиту С	Суммарные антитела к возбудителю сифилиса	HBsAg	НВсAg-антитела	Итого
2021 г., n (% от общего числа доноров)	68 (0,29)	90 (0,38)	35 (0,15)	10 (0,04)	12 (0,05)	215 (0,92)
2022 г., n (% от общего числа доноров)	34 (0,14)	65 (0,26)	24 (0,1)	11 (0,044)	23 (0,09)	157 (0,63)

Таблица 3. Сравнение результатов избирательного и когортного исследования образцов крови доноров на наличие антител к ядерному антигену гепатита В

Характеристика обследованных	Избирательное исследование на анти-НВсog (n=241)	Когортное исследование на анти-НВсog (n=499)
Женщины, n (%)	108 (45)	230 (46,1)
Возраст, лет	32,5±0,6	28,2±0,4
Первичные доноры, n (%)	38 (15,8)	132 (26,5)
Повторные доноры, n (%)	203 (84,2)	367 (73,5)
Положительный результат на анти-НВсog, n (%)	35 (14,5±2,3)	18 (3,6±0,8)

Кура П. С., Певцов Д. Э., Кучер М. А., Эстрина М. А., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ КАЛЬКУЛЯТОР ДОЗЫ ЭРИТРОЦИТНОЙ ВЗВЕСИ ДЛЯ ДЕТЕЙ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** Иммунологическая и инфекционная безопасность, наряду с клинической эффективностью являются ключевыми параметрами заместительной гемотранфузионной терапии (ЗГТТ) во время терапии онкологических, гематологических и наследственных заболеваний. На сегодняшний день дозирование эритроцитной взвеси (ЭВ) у детей при коррекции анемии, вызванной костномозговой недостаточностью, остается нерегламентированным, что может быть сопряжено с развитием осложнений ЗГТТ.

**Цель работы.** Оценить практическую значимость прогностического калькулятора дозы ЭВ для детей при анемии, вызванной костномозговой недостаточностью.

**Материалы и методы.** В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2018 по 2020 год в двухэтапное исследование включено 175 пациентов с онкогематологическими и наследственными заболеваниями в возрасте от 3 месяцев до 11 лет (медиана 4 года), с массой тела 5–30 кг, которым было выполнено 753 трансфузии ЭВ облученной, лейкоредуцированной при анемии средней и тяжелой степеней тяжести, без признаков геморрагического синдрома. Были определены факторы, влияющие на прирост уровня гемоглобина (Hb): возраст, миелодиспластический синдром, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, гепатоспленомегалия, избыток массы тела и фебрильная лихорадка. Прирост Hb до 10 г/л был определен, как клинически незначимый, выше 30 г/л, как избыточный. У детей до 1 года в 23,5% ( $n=16$ ) отмечался избыточный прирост Hb. Из них в 62,5% ( $n=10$ ) после трансфузий отмечалось снижение СКФ максимально на 22% от исходного уровня. В группе старше года в 11,8% ( $n=81$ ) был выявлен избыточный прирост Hb, СКФ уменьшалась в 49,4% случаев из них ( $n=40$ ), максимально на 30,6% от исходной. На основании полученных данных была сформирована и запатентована модель прогнозирования эффективности трансфузии ЭВ у детей (Пат. 2794332 Российская Федерация МПК А61В 5/01, G16H 50/20. № 2022112531; заявл. 05.05.2022; опубл. 17.04.2023, Бюл. № 11). Для удобства использования модели был создан «Прогностический калькулятор дозы эритроцитной взвеси для детей в онкогематологии».

**Результаты и обсуждение.** На втором этапе — в проспективной части исследования с использованием прогностического калькулятора у 55 пациентов от 3 месяцев до 9 лет (медиана 4 года), с массой тела 5–30 кг были проведены 124 трансфузии ЭВ. Согласно рекомендуемой дозе 8–10–12 мл/кг была проведена 61 трансфузия, эффективность модели составила 92% ( $n=56$ ). В контрольной группе 63 трансфузии были проведены лечащими врачами без применения калькулятора. В данной группе в 89% случаев ( $n=56$ ) прогнозирование прироста находилось в коридоре «эффективность-безопасность», 11% трансфузий ( $n=7$ ) были с избыточным приростом. В общей прогностической группе в 90,3% случаев ( $n=112$ ) прирост уровня Hb соответствовал значениям, полученным калькулятором.

**Заключение.** В настоящее время «Прогностический калькулятор дозы эритроцитной взвеси для детей в онкогематологии» введен в рутинную практику НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, что позволяет осуществлять ЗГТТ у пациентов детского возраста с доказательной эффективностью и безопасностью. Бесплатная онлайн версия калькулятора доступна по ссылке <https://rbccchildren.shinyapps.io/calc/> и на сайте <https://fdbmt.com/>, в разделе «Для гематолога».

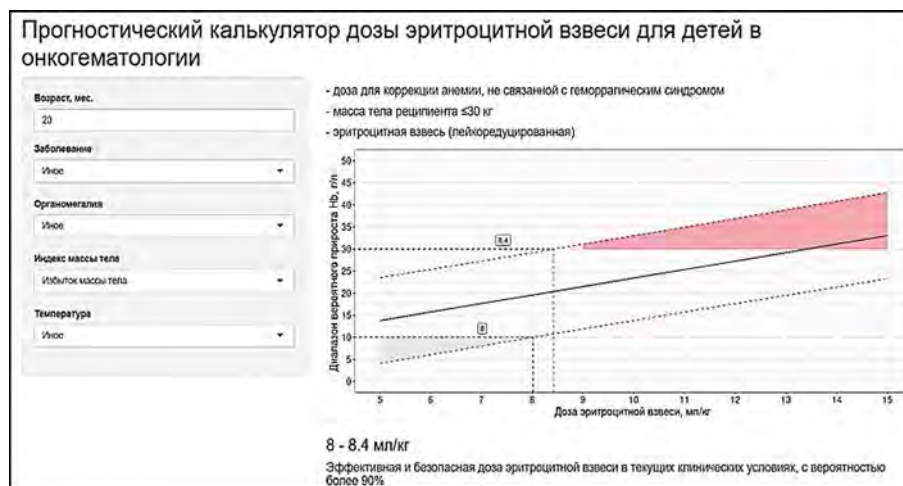


Рис.

Кузнецов Ю. Н., Голубовская И. К., Климова О. У., Марченко М. В., Кулагин Е. А., Осипова А. А., Быкова Т. А., Садыков А. М., Бархатов И. М., Буг Д. С., Байков В. В., Кулагин А. Д.

## ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ ДИСКЕРАТОЗОМ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** Врожденный дискератоз (ВД) — это генетически детерминированный наследственный синдром, развивающийся вследствие нарушения биологии теломера. Основными проявлениями ВД являются костномозговая недостаточность, иммунодефицит, прогрессирующая дисфункция различных органов и высокий риск развития онкологических заболеваний [Dokal I., 2010]. Исторически данная патология ассоциирована с детским возрастом, однако, с развитием новых высокоспецифичных методов диагностики, участились случаи диагностики ВД у взрослых пациентов [Luchkin A.V. et al., 2021].

**Цель работы.** Охарактеризовать варианты гематологических и негематологических проявлений и проанализировать этапы диагностики и результаты лечения у взрослых пациентов с ВД.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 10 взрослых пациентов с установленным диагнозом ВД. Медиана возраста пациентов 35 лет (22–51 год), соотношение М/Ж — 8/2.

**Результаты и обсуждение.** Медиана возраста дебюта составила 27 лет (14–43 года), у 9 (90%) — в возрасте старше 18 лет. Гематологический дебют в виде панцитопении имели 3 пациента, билинейной цитопении — 6, изолированной тромбоцитопении — 1. Макроцитоз установлен у 7 пациентов, медиана MCV во всей

когорте составила 118 фл (91,5–119,4). Морфологическая картина костного мозга в дебюте соответствовала гипоплазии кроветворения у 9 пациентов, у одного — миелодисплазии. Клон ПНГ и хромосомные aberrации отсутствовали у всех больных. Зависимость от трансфузий компонентов крови развили 9 пациентов, снижение абсолютного числа нейтрофилов  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  зафиксировано у 4. Трансформация в МДС произошла у 1 пациента через 8 лет от дебюта ВД. У 9 пациентов присутствовали элементы кожно-слизистой триады, в 7 случаях имелись другие органические поражения: ранняя седина ( $n=7$ ), фиброз легких ( $n=5$ ), фиброз печени ( $n=4$ ), асептические некрозы головок бедренных/плечевых костей ( $n=3$ ), нейросенсорная тугоухость ( $n=1$ ), стеноз мочеточников ( $n=1$ ), сколиоз ( $n=1$ ), стриктура пищевода ( $n=1$ ), гипоплазия мозжечка ( $n=1$ ). Семейным анамнез расценивался как отягощенный у 7 пациентов, включая 3 наблюдения в одной семье. ВД распознан в дебюте у трех пациентов (30%), в остальном трактовались как приобретенная апластическая анемия ( $n=3$ ), иммунная тромбоцитопения ( $n=3$ ), МДС ( $n=1$ ). Медиана времени до верификации диагноза — 3 года (6 месяцев — 13 лет). Генетически подтвержден диагноз у 9 больных: мутации в гене TERC ( $n=6$ ), DKC1 ( $n=3$ ). Средняя абсолютная

длина теломер составила 2,3 кб (0,5–3,9 кб) ( $n=10$ ). Аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток получили 3 пациента, к моменту анализа жив 1 пациент (+9 лет). Терапия андрогенами проведена 3 больным, медиана времени терапии составила 8 месяцев (1–12 месяцев), во всех случаях гематологический ответ отсутствовал.

Кукулина Е. В., Хичева Г. А., Купряшов А. А.

## ВЛИЯНИЕ ТРАНСФУЗИЙ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ АНЕМИЕЙ НА ИСХОДЫ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА КЛАПАНАХ СЕРДЦА. РЕЗУЛЬТАТЫ ПСЕВДОРАНДОМИЗАЦИИ

НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

**Введение.** Предоперационная анемия является предиктором переливания аллогенных эритроцитов, а их совокупность ухудшает исходы после операции. Однако, до сих пор сохраняется скепсис к данному фактору риска и приверженность к губительной трансфузионной тактике.

**Цель работы.** Целью данного исследования является изучение влияния дооперационной анемии на увеличение трансфузий и связь переливания аллогенных эритроцитов с худшими послеоперационными исходами у гомогенных групп пациентов.

**Материалы и методы.** Выполнена псевдорандомизация — Propensity Score Matching (PSM), 651 пациента, подвергшихся в 2019 году плановому хирургическому изолированному вмешательству на клапанах сердца/аорты, в условиях искусственного кровообращения. PSM основана на анализе дооперационных характеристик и операционных данных в программе SPSS 26.0 с допуском соответствия равном 0,01. Отличительным признаком групп было лишь наличие анемии перед операцией, с уровнем гемоглобина ниже 130 г/л.

**Результаты и обсуждение.** В когорте в целом (651 пациент) переливание аллогенных эритроцитов потребовалось 133 (20,4%) пациентам: 100 (43,3%) пациентам с исходной анемией и 33 (7,9%) пациентам без нее. После псевдорандомизации сформировано две группы по 204 пациента, в которых единственным отличительным признаком была предоперационная анемия. Трансфузии эритроцитов увеличивали летальность и частоту наступления комбинированной конечной точки как в когорте в целом ( $p \leq 0,0001$ ), так и в группах после PSM ( $p=0,003$  и  $p \leq 0,0001$ , соответственно). Негативные

**Заключение.** ВД может скрываться под масками различных заболеваний ввиду своего полиорганного течения. Гематологический дебют ВД возможен во взрослом возрасте, что необходимо помнить при дифференциальной диагностике цитопений. Результаты лечения ВД у взрослых больных остаются неудовлетворительными, необходимы многоцентровые исследования и создания протоколов ведения таких больных.

результаты лечения в группе после PSM обуславливались увеличением частоты сердечной (2 (10%)/1 (0,5%),  $p=0,026$ ), почечной (3 (15%)/0,  $p=0,001$ ), дыхательной недостаточности (3 (15%)/1 (0,5%),  $p=0,003$ ), неврологических (3 (15%)/2 (1,1%),  $p \leq 0,0001$ ) и инфекционных осложнений (4 (20%)/2 (1,1%),  $p \leq 0,0001$ ). При сопоставимой кровопотере (мл) в группах с анемией 700 [500–1400] и без 600 [500–1400],  $p=0,810$  после PSM, прослеживается явная негативная тенденция терапии, демонстрирующая, увеличение часов ИВЛ (22,2 [12,0–88,5] vs 17,2 [12,65–21,9],  $p=0,043$ ), количества суток лечения в реанимации (1,1 [0,9–4,1] vs 0,0 [0,8–1,1],  $p=0,002$ ) и стационаре (10 [8–14] vs 15 [8–24,8],  $p=0,027$ ). При проведении регрессионного анализа на первое место вышли 2 фактора, влияющие на летальность: трансфузия донорских эритроцитов (ОШ 5,81 (95%ДИ 2,03–16,58),  $p \leq 0,0001$ ) и длительность искусственного кровообращения (ОШ 1,02 (95%ДИ 1,01–1,06),  $p \leq 0,0001$ ). Предикторами переливания аллогенных эритроцитов являются: предоперационная анемия (9,61 (5,61–16,46  $p \leq 0,0001$ ), сопутствующая хроническая болезнь почек (2,98 (1,61–5,54),  $p \leq 0,0001$ ) и длительность искусственного кровообращения (1,013 (1,007–1,019),  $p \leq 0,0001$ ).

**Заключение.** Трансфузии эритроцитов не способны сгладить негативное влияние дооперационной анемии. Наряду с операционной травмой, они являются независимым фактором риска летальности и послеоперационной заболеваемости. Своевременное лечение дооперационной анемии и предупреждение трансфузий, в т.ч. за счет строго подхода к их назначению, являются факторами снижения риска кардиохирургических вмешательств.

Кунафина Р. И.<sup>1</sup>, Звонков Е. Е.<sup>2</sup>, Габеева Н. Г.<sup>2</sup>, Асфандиярова И. В.<sup>1</sup>

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ М-NHL-BFM-90 В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

<sup>1</sup>ГАЗУЗ РКООД МЗ РБ, <sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — заболевание, характеризующееся агрессивным течением. Первая линия терапии с достижением полной ремиссии является целью лечения. Золотой стандарт R-CHOP у пациентов группы высокого риска недостаточно эффективен, в связи с этим поиск новых эффективных подходов к терапии данной группы пациентов является актуальной проблемой. С 2023 года под удаленным руководством отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России на базе ОПЛТИ ГАЗУЗ РКООД Минздрава РБ начата внедрение в клиническую практику блоковая терапия по протоколу NHL-BFM-90.

**Цель работы.** В течение 2023 года на основании распространенности, морфологии, FISH исследований в отделении было пролечено 7 пациентов с диагнозом ДВКЛ блоковой терапией.

**Материалы и методы.** В исследуемой группе, включавшей 7 больных, соотношение мужчин и женщин было, примерно, одинаковым (57 и 42% соответственно). Медиана возраста больных составила 43,5 (35–52) лет. Согласно шкале оценки соматического статуса ECOG: 7 (100%) пациентов имели 1 балл. Распределение по стадиям в соответствии с классификацией Ann Arbor-II — 1 (14% — с поражением молочных желез), III — 2 (28%), IV — 4 (58%). У 3 (42%) пациентов выявлено поражение более 1 экстраанодальной области. Вовлечение

костного мозга наблюдалось у 2 (28%) больных. У 4 (58%) пациентов заболевание манифестировало с В-симптомами. Повышение активности сывороточного фермента ЛДГ отмечено в 2 (28%) случаях. Распределение больных по группам риска в соответствии с критериями МПИ было следующим: 5 (72%) — промежуточный высокий; 2 (28%) — высокий.

**Результаты и обсуждение.** Пациентам проведено от 1 до 6 блоков в зависимости от стадии и клинической ситуации. 1 пациент получил 1 блок, далее лечение не продолжено. Остальным пациентам планируется завершение терапии до 4 блоков. 3 пациентам из 7 были проведены диагностические люмбальные пункции, признаков поражения ликвора цитологическим и биохимическим ликвором не было выявлено. Один пациент проведены интратекальные введения цитостатиков в связи с инвазией опухоли в оболочки спинного мозга на уровне шеи. Переносимость лечения была удовлетворительная, блоковая терапия сопровождалась гематологической токсичностью до 3–4-й степени, которая купировалась, частыми поражениями слизистых, а также у пациентов отмечались инфекционные осложнения. Оценка проводимой блоковой ПХТ по результатам ПЭТ КТ исследования: полный метаболический ответ по шкале Deauville наблюдается у 4 пациентов (85%), а именно 16 — 2 (28%), 36 — 2 (28%); частичный ответ 46 — у 2 пациентов (28%), у 1 пациента не был проведен контроль ПЭТ КТ из-за ухудшения состояния



с последующим летальным исходом на фоне активизации ВИЧ-инфекции.

**Заключение.** Блоковое лечение по протоколу NHL-BFM-90 для молодых пациентов с факторами неблагоприятного прогноза является эффективным методом терапии с удовлетворительной переносимостью, однако требует тщательной селекции кандидатов на подобное лечение.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой в исследуемой группе

Клинические параметры	Исследуемая группа, n=7, %
М	4 (57%)
Ж	3 (42%)
медиана возраста, лет	43,5 (35–52)
ECOG 1	7 (100%)
Поражение >1 экстра nodальной области	3 (42%)
Поражение костного мозга	2 (28%)
В-симптомы	4 (58%)
Активность ЛДГ выше нормы	2 (28%)
II стадия по Ann Arbor	1 (14%)
III стадия по Ann Arbor	2 (28%)
VI стадия по Ann Arbor	4 (58%)
МПИ (3)	5 (72%)
МПИ (4-5)	2 (28%)

Таблица 2. Распределение пациентов по количеству проведенных блоков протокола NHL-BFM-90

От 1 до 3 блоков	4 блока	5 и более
2	3	2

Таблица 3. Осложнения лечения

Клинические осложнения	Исследуемая группа, n=7, %
Мукозит 1–2 степени	6 (86%)
Мукозит 3 степени и выше	1 (14%)
Лейкопения 1–2 степени	3 (42%)
Лейкопения 3 степени	1 (14%)
Лейкопения 4 степени+ лейкопения 4 степени	2 (28%)
Анемия легкой степени	3 (42%)
Анемия средней степени	2 (28%)
Анемия тяжелой степени	2 (28%)
Тромбоцитопения 1–2 степени	5 (72%)
Тромбоцитопения 3–4 степени	2 (28%)
Инфекционные осложнения	3 (42%) ОРВИ, бронхит, гидраденит, прогрессия ВИЧ

Таблица 4. Оценка ответа на лечение методом ПЭТ КТ

Ответ по ПЭТ КТ Шкала Deauville 16	2 (28%)
Шкала Deauville 36	2 (28%)
Шкала Deauville 46	2 (28%)

Куневич Е. О., Мартынкевич И. С., Сидоркевич С. В., Мотыко Е. В., Михалева М. А., Кувшинов А. Ю., Волошин С. В.

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

**Введение.** Фолликулярная лимфома (ФЛ) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся большим разнообразием генетических изменений, лежащих в основе его патобиологии.

**Цель работы.** Изучение молекулярно-генетических маркеров прогноза ФЛ.

**Материалы и методы.** Включено 144 пациента (77,1% проспективно) с медианой возраста 55,0 года и медианой наблюдения 34,3 месяца. Для FISH исследования использовали суспензию клеток или мазок периферической крови и ДНК-пробы: *BCL2/18q21*, *BCL6/3q27*, *TP53/17p13*. Мутационный статус 16 экзона гена *EZH2* оценивали с помощью секвенирования по Сэнгеру на автоматической капиллярной системе MegaBACE 1000 DNA Analysis System. NGS проводилось на платформе NextSeq (Illumina) методом парно-концевого чтения с использованием кастомной панели зондов. Данные анализировались с использованием SPSS Statistics 26, Jamovi 2.4.8.0, R version 4.2.2.

**Результаты и обсуждение.** Частота *BCL2/18q21*, *BCL6/3q27*, *TP53/17p13* составила 41,0% (43/105), 14,1% (14/99) и 14,0% (13/93) соответственно. Наиболее неблагоприятное течение характерно для ФЛ с сочетанием *BCL2/18q21* и *BCL6/3q27*: 2-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 40,0% (95%ДИ 4,3–77,7), что достоверно ниже, чем у пациентов без сочетания данных аберраций,  $p=0,025$ . Частота мутаций гена *EZH2* (p.Y646X) составила 17,1% (19/111). Наличие мутации является благоприятным прогностическим признаком: 2-летняя выживаемость без прогрессирования

(ВБП) составила 84,2% (95%ДИ 60,4–96,6), в группе без мутации — 45,8% (95%ДИ 45,8–66,8),  $p=0,04$ . Аналогичные результаты были получены в отношении выживаемости без рецидива (ВБР) ( $p=0,024$ ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) ( $p=0,011$ ). В анализе 5-летней выживаемости отмечалась более высокая степень достоверности

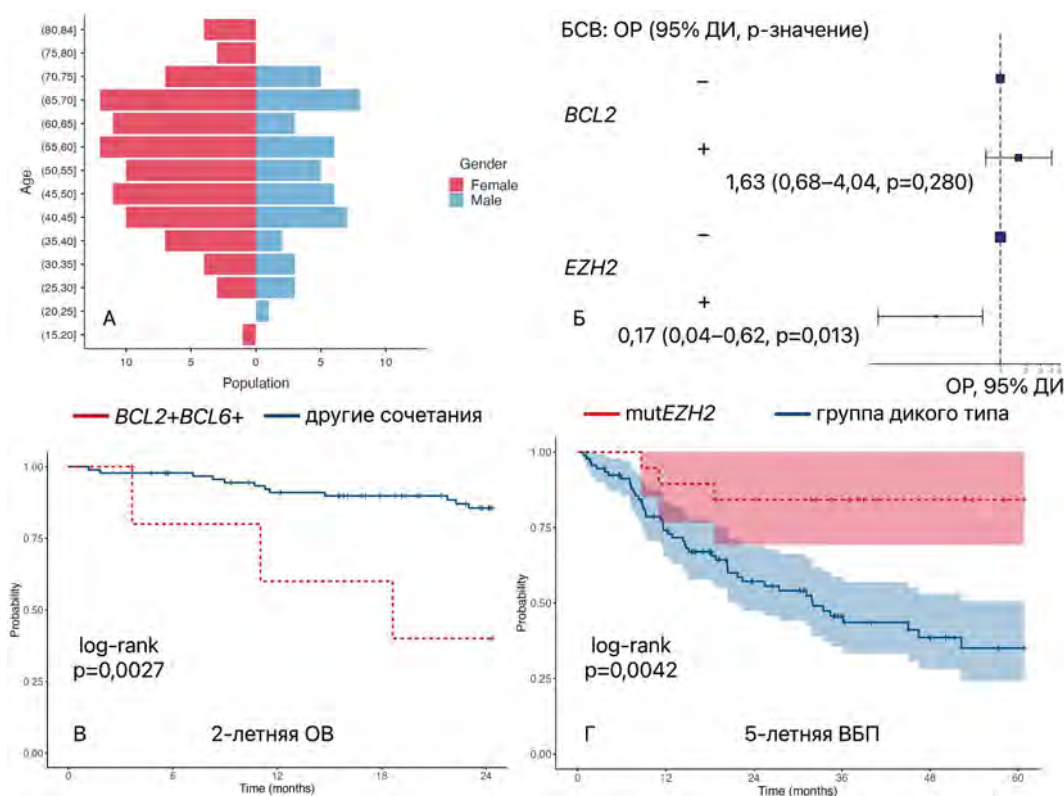


Рис. 1. А) Возрастно-половая пирамида; Б) Относительный риск (ОР) в анализе 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ); В) Двухлетняя общая выживаемость (ОВ) в зависимости от наличия сочетаний *BCL2/18q21* и *BCL6/3q27*; Г) Пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в зависимости от мутационного статуса гена *EZH2*.

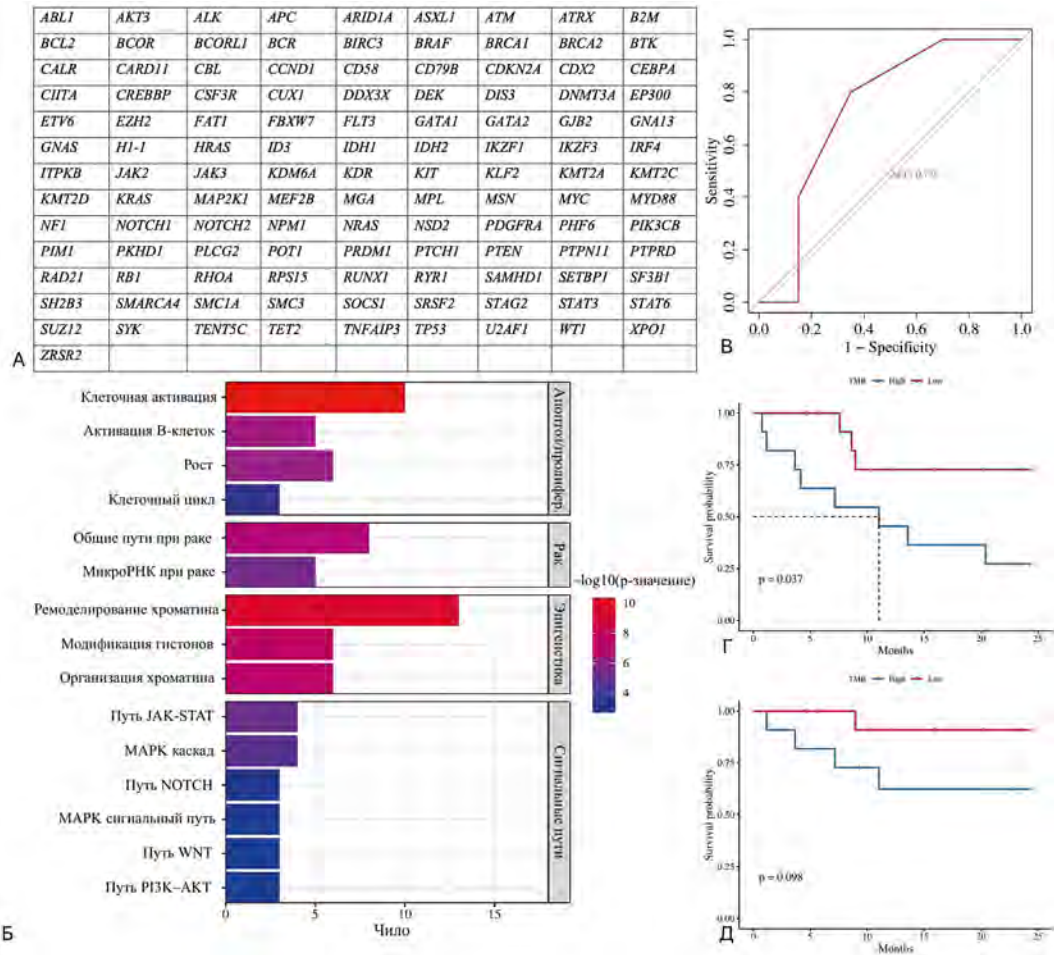


Рис. 2. А) Лимфоидная таргетная NGS-панель (118 генов); Б) Графическая интерпретация результатов анализа функционального обогащения набора генов (GSEA); по оси X — количество мутировавших генов, принадлежащих конкретному клеточному процессу; по оси Y — название клеточных путей, сгруппированных по функциональной принадлежности; В) ROC-кривая, полученная в отношении 2-летней общей выживаемости для определения пороговой величины опухолевой мутационной нагрузки (TMB); Г) и Д) Двухлетние бессобытийная и общая выживаемость соответственно в зависимости от величины опухолевой мутационной нагрузки (TMB).

Таблица. Сравнительная характеристика пациентов с мутацией гена *EZH2* (mut*EZH2*) и пациентов без мутации (дикий тип)

Параметр	Дикий тип (n=92)	mutEZH2 (n=19)	p
Возраст			
Медиана, лет	57,5 [36,0; 71,0]	48,0 [26,0; 72,0]	0,125
ECOG			
0–1	69 (75,8%)	17 (89,5%)	0,237
≥2	22 (24,2%)	2 (10,5%)	
Цитологический тип			
1–2	58 (63,1%)	17 (89,4%)	0,025*
3A–3B	34 (36,9%)	2 (10,6%)	
GELF-критерии			
bulky	37 (40,2%)	7 (36,8%)	1,000
≥3 очагов, размерами ≥3 см	62 (67,4%)	15 (78,9%)	0,418
спленомегалия	39 (42,4%)	8 (42,1%)	1,000
В-симптомы	47 (51,1%)	6 (31,6%)	0,138
плеврит и/или асцит	15 (16,3%)	3 (15,8%)	1,000
цитопения	2 (2,2%)	1 (5,3%)	0,434
>5×10 <sup>9</sup> /л опухолю. клеток	13 (14,1%)	3 (15,8%)	1,000
Поражение костного мозга	49 (53,3%)	10 (52,6%)	1,000
Экстранодальные поражения	26 (28,3%)	6 (31,6%)	0,785

Параметр	Дикий тип (n=92)	mutEZH2 (n=19)	p
Стадия (Ann Arbor)			
I–II	9 (9,8%)	1 (5,3%)	1,000
III–IV	83 (90,2%)	18 (94,7%)	
Клинический анализ крови			
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	6,2 (3,4; 16,8)	6,9 (2,9; 38,2)	0,776
Гемоглобин, г/л	134 (102; 151)	132 (113; 159)	0,512
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	234 (138; 387)	207 (128; 355)	0,539
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	1,5 (0,7; 9,6)	2,4 (0,6; 31,4)	0,357
СОЭ, мм/ч	13 (5; 41)	7 (2; 27)	0,104
Биохимические показатели			
2-МГ, мг/л	5,2 (2,2; 8,7)	6,2 (1,5; 10,9)	0,379
ЛДГ, Ед/л	222 (149; 465)	203 (137; 390)	0,355
ИГХ-исследование			
CD10	61 (76,3%)	16 (100,0%)	0,036*
CD23	54 (67,5%)	10 (62,5%)	0,774
Bcl-2	68 (85,0%)	15 (93,8%)	0,688
Bcl-6	60 (75,0%)	8 (50,0%)	0,068**
Ki-67, %	30 (10; 84)	20 (10; –)	0,332

Примечание: ЛДГ — лактатдегидрогеназа, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, β2-МГ — бета-2-микроглобулин; \* — различия между группами достоверны, p≤0,05, \*\* — отмечены различия с уровнем значимости p<0,1.

различий:  $p=0,035$  (ОВ),  $p=0,004$  (ВБП),  $p=0,015$  (ВБР) и  $p<0,001$  (БСВ). В регрессионном анализе ОР для мутации гена *EZH2* составил 0,21 ( $p=0,009$ ), 0,15 ( $p=0,001$ ) и 0,20 ( $p=0,029$ ) в отношении 5-летних ВБП, ВБР и БСВ соответственно, рис. 1. По результатам NGS генетические aberrации отмечались у 100% пациентов ( $n=26$ ). Всего выявлено 134 мутации в 51 гене. Наибольшая частота мутаций отмечалась в генах: *KMT2C* — 50%, *KMT2D* — 50%, *CREBBP* — 31%, *NOTCH2* — 31%, *GNAS* — 23%, *FAT1*, *ITPKB* и *KDR* — по 19%, *ATM* — 15%. Опухолевая мутационная нагрузка (TMB) определялась как количество мутаций на 1 Mb последовательности. Медиана TMB составила 5,0 mut/Mb. С помощью ROC-анализа было определено пороговое значение TMB (5,8 mut/Mb), в соответствии с которым все пациенты разделялись на две группы: с низкой TMB ( $\leq 5$  mut/Mb) — 14 (56%) и с высокой TMB ( $\geq 6$  mut/Mb) — 12 (44%) больных. В группе с высокой TMB 2-летние ВБП и БСВ равнялись 36,4% (95%ДИ 10,9–69,2) и 27,3% (95%ДИ 6,0–61,0) соответственно по сравнению с больными с низкой TMB — 72,7% (95%ДИ 41,9–91,6,  $p=0,071$ ) и 72,7% (95%ДИ 41,9–91,6,  $p=0,037$ ), рис. 2.

**Заключение.** Сочетание aberrаций *BCL2/18q21* и *BCL6/3q27* оказывает наиболее неблагоприятное прогностическое воздействие на течение ФЛ, а наличие мутации в гене *EZH2* (Y646X) характеризуется достоверно лучшим прогнозом. Высокая TMB, отражающая мутационный профиль опухоли, является статистически достоверным неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с ФЛ.



Кустова Д. В.<sup>1</sup>, Кириенко А. Н.<sup>1</sup>, Мотыко Е. В.<sup>1</sup>, Леппянен И. В.<sup>1</sup>, Герт Т. Н.<sup>1</sup>, Ефремова Е. В.<sup>1</sup>, Шуваев В. А.<sup>2</sup>, Сидоркевич С. В.<sup>1</sup>, Мартынкевич И. С.<sup>1</sup>

## АНАЛИЗ МУТАЦИЙ С НЕЯСНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С *BCR::ABL*-НЕЗАВИСИМОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ИТК

<sup>1</sup>ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России», <sup>2</sup>ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России», Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

**Введение.** Мутации в киназном домене *BCR::ABL* приводят к развитию резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). Несмотря на их ключевую роль, существуют дополнительные генетические механизмы резистентности к таргетной терапии ХМЛ.

**Цель работы.** Используя данные секвенирования следующего поколения (NGS) оценить влияние мутаций *BCR::ABL*-независимых генов с неясной клинической значимостью (VUS) на развитие устойчивости к ИТК у больных ХМЛ.

**Материалы и методы.** В исследование включено 43 пациента. Группа 1 с *BCR::ABL*-независимой резистентностью — 32 пациента (18 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 14 до 74 лет (Me=44) (не имевших точечных мутаций в гене *BCR::ABL*) и группа 2, ответивших на лечение (контрольная) — 11 пациентов (5 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 33 до 75 лет (Me=58). Всем пациентам проведено стандартное цитогенетическое исследование клеток костного мозга и молекулярногенетическое исследование крови методом NGS с использованием миелоидной панели из 118 генов с глубиной прочтения 200–1000х на приборе MiSeq (Illumina). Клиническую значимость обнаруженных мутаций оценивали по базе данных Franklin. Функциональная аннотация генов проводилась с помощью энциклопедии метаболических путей KEGG PATHWAY.

**Результаты и обсуждение.** Каритипирование показало наличие дополнительных хромосомных aberrаций ДХА в группе 1 у 23% пациентов и у 18% пациентов в группе 2 ( $p=0,043$ ). Мутации VUS обнаружены в обеих группах: в группе 1 выявлены у 100% пациентов и в группе 2 мутации у 81% пациентов. В группе 1 наиболее часто мутации встречались в генах *TET2*, *KMT2D*, *NFI*. В группе

2 наиболее часто мутации были выявлены в генах *NFI*, *TET2*, *KMT2D*, *NOTCH2*, *BCR*, *ETV6*, *ATM*. По данным KEGG PATHWAY гены: *PTEN*, *NFI*, *BRAF*, *ATM*, *KLF2*, *PIK3CB*, *STAT5* участвуют в сигнальных путях FOXO и EGFR. Предполагается, что тирозинкиназа *BCR::ABL* подавляет транскрипционные факторы данных сигнальных путей, поддерживая пролиферацию или ингибируя апоптоз опухолевых клеток. Это подтверждает тот факт, что, несмотря на несколько линий терапии, у 60% пациентов с мутациями VUS в сигнальных путях EGFR или FOXO БМО так и не был достигнут. Наличие ДХА отражает геномную нестабильность, а у пациентов с мутациями в сигнальном пути FOXO наблюдается больше двух ДХА. У данных пациентов выявляется сочетание трисомии 8-й хромосомы и изохромосомы 17q, моносомии 7-й хромосомы и транслокации t(3;12), трисомии 8-й хромосомы, изохромосомы 17q и дупликации дериватной хромосомы 22. Медиана беспрогрессивной выживаемости (б.в.) у пациентов группы 1 с мутациями в сигнальных путях FOXO или EGFR ниже (16 мес.) по сравнению с пациентами группы 1 без таких мутаций (21 мес.). Также стоит отметить, что у пациентов группы 2, у которых отсутствуют мутации в FOXO или EGFR и ДХА медиана б.в. не достигнута ( $p=0,039$ ). Это говорит о возможном совместном влиянии двух этих факторов на развитие резистентности к ИТК.

**Заключение.** Генетический ландшафт у пациентов с резистентностью более разнообразен. Примечательно, что наибольшее количество мутаций было обнаружено в генах, участвующих в сигнальных путях FOXO и EGFR, а наличие взаимосвязи с ДХА подчеркивает их важность в формировании устойчивости к терапии ИТК.

Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Цыба Н. Н., Швец Д. А., Паровичникова Е. Н.

## ВНЕДРЕНИЕ СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Стационарзамещающие технологии (СЗТ) показали свою эффективность как в мировой практике здравоохранения, так и в России, позволяя проводить сложные диагностические исследования, внедрять ресурсоемкие технологии, более эффективно использовать коечный фонд круглосуточных отделений (КС). Указанные возможности СЗТ реализовались без ущерба качеству проводимой терапии, сохраняя у многих больных привычное им качество жизни. Дневной стационар гематологического профиля (ГДС) впервые был создан в 1990 году на базе ГНЦ РАМН (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России) [Цыба Н.Н., 2000]. Были разработаны показания и условия для госпитализации больных, очерчена патология при которых специализированная гематологическая помощь могла оказываться в ГДС, на примере отдельных заболеваний системы крови (ЗСК) проанализированы аспекты качества жизни больных ГДС, экономическая эффективность его работы [Цыба Н.Н., 2012].

**Цель работы.** Оценка обеспеченности СЗТ в гематологии для взрослого населения, определение причин, затрудняющих их повсеместное внедрение.

**Материалы и методы.** Проанализирована информация, полученная в ходе выездных мероприятий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и отчетные отраслевые формы статистического наблюдения № 14дс (ФФСН № 14дс) за 2019–2021 гг.

**Результаты и обсуждение.** Гематологическая служба к 2022 г. организована в 81 из 85 субъектов РФ. ГДС функционируют

в организационных формах: при КС, либо в амбулаторных условиях, что допускается приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 930н (Порядок по гематологии). ГДС организованы в 58 из 85 субъектов РФ (68%) (рис.). Согласно ФФСН № 14дс, число гематологических коек для взрослых увеличилось на 8,82% с 533 до 580 коек, обеспеченность ими увеличилась на 9,55% с 0,046 до 0,050 коек на 10 тыс. взрослого населения, уровень госпитализации в ГДС повысился на 11,67% с 2,9 до 3,3 на 10 тыс. взрослого населения. В 2021г. низкие уровни госпитализации взрослых на койки ГДС отмечены в Республике Татарстан (0,1), Пермском крае (0,2), Челябинской обл. и Республике Бурятия (0,3), Орловской, Тульской обл. и Чувашской Республике

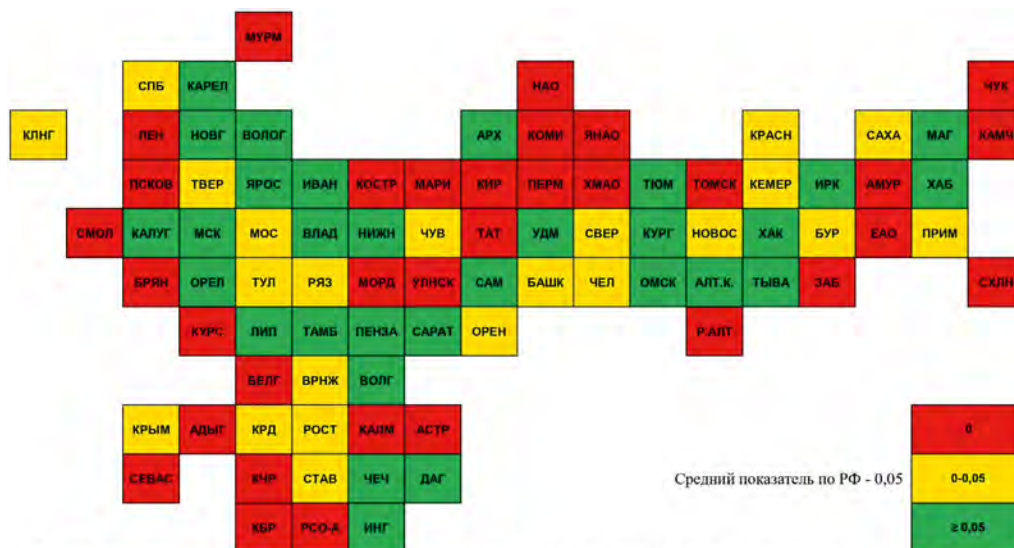


Рисунок. Обеспеченность гематологическими койками дневных стационаров для взрослых (на 10 тыс. взрослого населения), 2021 г.



(0,4). Наибольший — в Тамбовской обл. (29,3), Хабаровском крае (16,4), Ярославской области и г.ф.з. Москва (11,9). Средняя продолжительность пребывания на койках ГДС в РФ сократилась к 2021 г. с 6,9 до 6,4 дня (6,3%). Минимальная длительность лечения отмечена в Белгородской, Тамбовской и Новосибирской обл. (по 1 дню), Пермском крае (1,4 дня), Ивановской (1,7 дня) и Тверской (2 дня) обл. Штатные должности врачей для ГДС рекомендованы Порядком по гематологии, однако в основном для обеспечения работы ГДС привлекаются врачи из других гематологических подразделений. Режим работы в 1–2 смены, редко в 3.

**Заключение.** Несмотря на доказанную эффективность, ГДС недостаточно широко внедрены в систему здравоохранения РФ (отсутствуют в 29 регионах), что связано с организационными сложностями на уровне субъекта РФ: необходимость лицензирования, отсутствие объемов, кадровый дефицит. Необходимо продолжить внедрение СЗТ по профилю «гематология» в субъектах РФ, которые являются современной, экономически целесообразной формой оказания медицинской помощи взрослому населению позволяющей эффективно обследовать и лечить пациентов с ЗСК, сохраняя привычное им качество жизни.

Латышев В. Д., Цветаева Н. В., Батров П. А., Гржимоловский А. В., Данишян К. И., Лукина Е. А.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ СИНДРОМОМ ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое клональное заболевание системы крови, ключевыми проявлениями которого являются комплементопосредованный внутрисосудистый гемолиз, дисфункция костного мозга и частые тромботические осложнения. Тромбоз воротной вены составляет около 10% в структуре всех тромботических осложнений ПНГ. Нарушение оттока крови в системе воротной вены приводит к развитию внепеченочной портальной гипертензии (ВПГ) — состояния, характеризующегося спленомегалией, цитопенией, наличием варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка и высоким риском кровотечений из ВРВ. Терапия портальной гипертензии представляет особые трудности у больных ПНГ в связи с наличием цитопении и исходных нарушений в системе гемостаза.

**Цель работы.** Провести анализ результатов лечения пациентов с ПНГ, осложненной развитием ВПГ.

**Материалы и методы.** В анализ включены 4 больных с ПНГ и наличием синдрома ВПГ, развившегося в результате тромбоза воротной вены. Диагноз ПНГ был установлен в соответствии с национальными клиническими рекомендациями. Для выявления синдрома портальной гипертензии применяли инструментальные методы диагностики: УЗИ органов брюшной полости с доплерометрией сосудов, КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением, ЭГДС с оценкой ВРВ пищевода и желудка. Всем больным было проведено хирургическое лечение портальной гипертензии в объеме

спленэктомии с (у 3 больных) или без (1) прошивания ВРВ желудка (в отделении гематологической хирургии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России).

**Результаты и обсуждение.** Основные характеристики больных и проведенных оперативных вмешательств приведены в таблице. Медиана размера ПНГ-клона составила 95%. Терапию экулизумабом на момент проведения хирургического лечения портальной гипертензии получали 2 больных. У 2 других больных патогенетическая терапия ПНГ была начата после оперативного лечения. У всех 4 больных операция осложнилась большой интраоперационной кровопотерей, что было обусловлено кровотечением из варикозно-измененных венозных коллатералей. У 2 из 4 больных имели место послеоперационные осложнения. У всех больных после спленэктомии отмечен полный или частичный регресс цитопении. На данный момент (12.2023 г.) срок наблюдения составляет от 12 до 84 (медиана — 42) месяцев; все больные живы, рецидивов желудочно-кишечных кровотечений не было.

**Заключение.** синдром ВПГ у больных с ПНГ представляет собой особую ситуацию, требующую координированного мультидисциплинарного подхода (гематологи, хирурги, анестезиологи, эндоскописты) в связи с крайне высокими периоперационными рисками. В 4 приведенных случаях своевременного оперативного лечения портальной гипертензии наблюдаются хорошие отдаленные результаты: отсутствуют желудочно-кишечные кровотечения и критическая цитопения.

Таблица

Пол, возраст на момент операции	Локализация тромбозов	Степень ВРВ до операции	Терапия экулизумабом до операции	Объем операции	Кровопотеря	Послеоперационные осложнения	Показатели крови до операции	Показатели крови после операции
Ж, 75	Воротная вена, инфаркты селезенки	Пищевод 3 ст. Желудок 3 ст.	Да	Спленэктомия, гастротомия, прошивание ВРВ желудка	3000 мл	Динамическая тонкокишечная непроходимость, лакунарный инфаркт ГМ, атония мочевого пузыря	НЬ 43 г/л PLT 24 WBC 2,1 ЛДГ 177 ПТИ 41%	НЬ 75 г/л PLT 254 WBC 4,9 ЛДГ 212 ПТИ 43%
М, 61	Воротная вена, селезеночная вена	Пищевод 3 ст. Желудок 3 ст.	Да	Спленэктомия, гастротомия, прошивание ВРВ пищевода и желудка	4500 мл	Левосторонний гидроторакс, панкреатит	НЬ 83 г/л PLT 57 WBC 1,7 ЛДГ 307 ПТИ 78%	НЬ 89 г/л PLT 448 WBC 4,77 ЛДГ 470 ПТИ 78%
Ж, 28	Воротная вена, инфаркт селезенки	Пищевода 2 ст. Желудок 2 ст.	Нет	Спленэктомия	4000 мл	Нет	НЬ 67 г/л PLT 21 WBC 0,8 ЛДГ 5074 ПТИ 78%	НЬ 119 г/л PLT 302 WBC 4,8 ЛДГ 2530 ПТИ 94%
Ж, 26	Воротная вена, селезеночная вена, верхняя брыжечная вена	Пищевод 3 ст. Желудок 3 ст.	Нет	Спленэктомия, гастротомия, прошивание ВРВ желудка	2000 мл	Нет	НЬ 60 г/л PLT 26 WBC 1,3 ЛДГ 3350 ПТИ 56%	НЬ 100 г/л PLT 355 WBC 2,8 ЛДГ 2200 ПТИ 81%

Лепик Е. Е.<sup>1</sup>, Ковалик В. В.<sup>1</sup>, Козлов А. В.<sup>1</sup>, Борзенкова Е. С.<sup>1</sup>, Лепик К. В.<sup>1</sup>, Кондакова Е. В.<sup>1</sup>, Попова М. О.<sup>1</sup>, Шнейдер Т. В.<sup>2</sup>,  
Успенская О. С.<sup>2</sup>, Денисова В. В.<sup>3</sup>, Демченкова М. В.<sup>4</sup>, Кемайкин В. М.<sup>5</sup>, Семенова А. А.<sup>6</sup>, Тумян Г. С.<sup>6</sup>, Зюзгин И. С.<sup>7</sup>, Моисеев И. С.<sup>1</sup>,  
Байков В. В.<sup>1</sup>, Михайлова Н. Б.<sup>1</sup>, Кулагин А. Д.<sup>1</sup>

## МНОГОЦЕНТРОВОЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ АГРЕССИВНЫХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ — РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В ЭРУ ТАРГЕТНОЙ И ИММУНОТЕРАПИИ

<sup>1</sup>НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, <sup>2</sup>ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», <sup>3</sup>НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, <sup>4</sup>ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», <sup>5</sup>Национальный научный онкологический центр, Казахстан, <sup>6</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», <sup>7</sup>НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

**Введение.** Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) — это группа редких, гетерогенных по морфологии, преимущественно агрессивных зрелых Т/НК-клеточных лимфом с высокой частотой первично рефрактерного или рецидивирующего течения. Нами проведен многоцентровой анализ лечения пациентов с учетом внедрения трансплантации ГСК, таргетной и иммунотерапии.

**Цель работы.** Повысить эффективность лечения пациентов с агрессивными вариантами ПТКЛ с применением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, таргетной и иммунотерапии.

**Материалы и методы.** В исследование включен 201 пациент с агрессивными вариантами ПТКЛ, проходивших лечение в 7 клинических центрах России и Казахстана с 2005 по 2023 год. В когорте были представлены: периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифированная (34%); анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK+ (15%); анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK (18%); ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома (17%); другие редкие формы (16%). Медиана возраста составила 48 лет (1–76), медиана наблюдения за живыми пациентами — 52 месяца (7–234). Первичное рефрактерное или рецидивирующее течение наблюдалось у 165 (82%). Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) была выполнена у 77 (38%), аллогенная ТГСК (алло-ТГСК) — у 25 (12%) пациентов. В 71 (35%) случае исходя из биологических особенностей опухоли использовалась таргетная и иммунотерапия.

**Результаты и обсуждение.** Пятилетняя общая и беспрогрессивная (БПВ) выживаемость всей группы пациентов составила 47,9%

и 10,4% с медианой — 56,3 и 7,6 месяца соответственно. Подгрупповой анализ эффективности первой линии терапии показал преимущество консолидации первого химиотерапевтического ответа путем выполнения ауто-ТГСК (БПВ 57,9% против 21%,  $p=0,04$ ). Сравнение эффективности ауто-ТГСК в первой и последующих линиях терапии продемонстрировало достижение пятилетней БПВ 52,9 и 33,2% соответственно ( $p=0,041$ ). Опыт применения таргетной и иммунотерапии показал достижение ЧОО при использовании брентуксимаба в монотерапии в 48%, в комбинации — 52%; ниволумаба в монорежиме — 50%, в комбинации — 22%; ALK-ингибиторов в монорежиме — 83 и 100% в комбинации. У 15 (60%) пациентов с химиорефрактерным течением, кому была выполнена алло-ТГСК, таргетная и иммунотерапия была выполнена в качестве подготовки к алло-ТГСК. Алло-ТГСК с профилактикой РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида, выполненная в ПО, обеспечила 73,3% БПВ. Сравнительный анализ ауто-ТГСК и алло-ТГСК во второй и более линии терапии показал тенденцию к преимуществу алло-ТГСК, но без достижения статистической значимости ( $p=0,11$ ).

**Заключение.** При лечении агрессивных ПТКЛ стандартные схемы на основе химиотерапевтических агентов не обладают высокой эффективностью. Выполнение ауто-ТГСК в качестве консолидации в 1-й линии является предпочтительной клинической опцией. Алло-ТГСК — эффективный метод, обладающий потенциалом излечения р/р агрессивных ПТКЛ. Таргетная и иммунотерапия улучшает прогноз пациентов с рефрактерным или рецидивирующим течением агрессивных ПТКЛ, в частности в качестве подготовки к алло-ТГСК.

Лепков С. В.<sup>1</sup>, Тумян Г. С.<sup>2</sup>, Коломийцев О. А.<sup>2</sup>, Семенова А. А.<sup>2</sup>, Лунина С. Ю.<sup>2</sup>, Тулицина Д. Н.<sup>2</sup>, Антипова А. С.<sup>2</sup>, Парамонова Е. В.<sup>2</sup>,  
Захаров О. Д.<sup>3</sup>, Чернова Н. Г.<sup>3</sup>, Макунина Э. А.<sup>3</sup>, Борисовская С. В.<sup>4</sup>, Гаврилина Н. С.<sup>4</sup>, Мануйлова О. О.<sup>5</sup>, Савкина К. В.<sup>5</sup>,  
Иващенко Р. А.<sup>5</sup>, Лазарев В. А.<sup>6</sup>, Жила Е. С.<sup>7</sup>, Погодина Е. П.<sup>8</sup>, Никитин И. Г.<sup>6</sup>

## ГЕПАТИТ В, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ (ДВКЛ)

<sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. академика Г.И. Сторожакова, <sup>2</sup>НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, <sup>3</sup>ММКЦ «Коммунарка», <sup>4</sup>ГКБ им. В.М. Буянова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, <sup>5</sup>ГКБ им. В.М. Буянова, <sup>6</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. акад. Г.И. Сторожакова, <sup>7</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова, <sup>8</sup>ГКБ им. В.М. Буянова

**Введение.** Около миллиарда человек во всем мире инфицированы вирусом гепатита В (ВГВ), треть из них имеют хроническую инфекцию, которая может привести к развитию таких заболеваний печени со смертельным исходом, как фульминантный гепатит и гепатоцеллюлярная карцинома. Помимо этого, есть научные работы, которые показывают роль ВГВ в развитии В-клеточных опухолей, что, по-видимому, связано с его длительной репликацией в В-лимфоцитах. Если риск реактивации ВГВ у б-х с В-клеточными неходжкинскими лимфомами (В-НХЛ), получающих иммунохимиотерапию (ИХТ), хорошо известен, то значение его, как потенциального онкогенного фактора в развитии В-клеточных лимфом требует изучения.

**Цель работы.** Оценить клиническую характеристику, течение и прогноз первичных б-х с ДВКЛ, инфицированных ВГВ (ВГВ+ДВКЛ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 23 б-х с ВГВ+ДВКЛ, получавших с 2016 г. по 2023 г. противоопухолевую терапию в 4 лечебных учреждениях (отдельно представлен список соавторов и место их работы). Медиана возраста 51 год, причем 19 б-х (83%) моложе 50 лет, соотношение мужчин/женщин 4/19 (17%/83%). Большинство б-х имели распространенные III–IV стадии 21 (91%), В-симптомы были у 8 (35%). Экстранодальные поражения отмечены у 18 (78%), чаще всего вовлекалась селезенка 16 (70%), печень 10 (40%), кости 5 (20%), у 2-х б-х диагностирована первичная экстранодальная лимфома печени. Цирроз печени был 4 (17%) б-х. В анализах крови отмечено снижение уровня тромбоцитов у 10 (40%), гемоглобина 8 (32%), повышение уровня трансаминаз (АЛТ 60%, АСТ 56%,

ГГТП и/или ЩФ 42%), ЛДГ выше нормы было у 65% б-х. До возникновения ДВКЛ, ВГВ инфекция у всех б-х в анамнезе определялась более 10 лет. В дебюте ДВКЛ ВГВ ДНК у б-х колебалась от  $1,2 \times 10^5$  до  $1 \times 10^8$  копий/мл (медиана  $3,6 \times 10^5$ ). За 2 недели до начала ИХТ 16 б-м назначалась терапия атипичными нуклеозидами (АВТ), которая завершалась через 6 мес после окончания противоопухолевого лечения. 7 п-в начали АВТ только при повышении уровня трансаминаз. Всем б-м проводилась ИХТ по программе R-CHOP.

**Результаты и обсуждение.** Эффективность ИХТ лечения у б-х с ВГВ+ДВКЛ составила 68%, при этом вирусологическая ремиссия была достигнута только у 10 (43%). Во время проведения ИХТ значимая гепатотоксичность была у 7 б-х, которые не получали АВТ на старте. При медиане наблюдения 48 мес, медиана выживаемости без прогрессирования составила 40 мес. Следует отметить, что после завершения ИХТ у 14 б-х в крови определялась ДНК ВГВ и 12 б-м из этой группы к нуклеозидной терапии был добавлен интерферон (ИНФ) в стандартной дозе длительностью до 24 мес. Ни у одного из этих б-х за время наблюдения рецидивов не отмечено, в то время как у 7 из 11 б-х без терапии ИНФ были диагностированы рецидивы опухоли.

**Заключение.** ВГВ+ДВКЛ нередко определяется в молодом возрасте и характеризуется распространенными стадиями с частыми экстранодальными поражениями. Всем б-м ДВКЛ с любыми маркерами перенесенной и/или активной ВГВ инфекции показано назначение АВТ. Дальнейшее накопление клинического материала позволит оценить целесообразность и противоопухолевую активность сочетания АВТ и ИНФ у б-х с ВГВ+ ДВКЛ.

Лепков С. В.<sup>1</sup>, Тумян Г. С.<sup>2</sup>, Семенова А. А.<sup>2</sup>, Коломийцев О. А.<sup>2</sup>, Лунина С. Ю.<sup>2</sup>, Тупицина Д. Н.<sup>2</sup>, Гаврилина Н. С.<sup>3</sup>, Борисовская С. В.<sup>4</sup>, Захаров О. Д.<sup>5</sup>, Чернова Н. Г.<sup>5</sup>, Макунина Э. А.<sup>5</sup>, Купрышина Н. А.<sup>6</sup>, Мануйлова О. О.<sup>7</sup>, Савкина К. В.<sup>7</sup>, Иващенко Р. А.<sup>7</sup>, Рябухина Ю. Е.<sup>8</sup>, Лазарев В. А.<sup>9</sup>, Жила Е. С.<sup>10</sup>, Лепкова Н. В.<sup>11</sup>, Эттингер О. А.<sup>12</sup>, Никитин И. Г.<sup>12</sup>

РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГЕПАТИТОМ С (ВГС+ДВКЛ), ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ (ПВТ)

<sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова кафедра ГТ им академика Г.И. Сторожакова, <sup>2</sup>НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, <sup>3</sup> — ГКБ им. В.М. Буянова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. акад. Г.И. Сторожакова, <sup>4</sup>ГКБ им. В.М. Буянова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. акад. Г.И. Сторожакова, <sup>5</sup>ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», <sup>6</sup>НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, <sup>7</sup>ГКБ им. В.М. Буянова, <sup>8</sup>Клинический госпиталь «Лапино», <sup>9</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. акад. Г.И. Сторожакова, <sup>10</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова, <sup>11</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра онкологии и лучевой терапии, <sup>12</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. акад. Г.И. Сторожакова

**Введение.** Эпидемиологические исследования последнего десятилетия установили, что в 10% случаев ДВКЛ инфицированы вирусом гепатита С (ВГС+). Пациенты с ВГС+ДВКЛ часто демонстрируют клинические и иммуноморфологические особенности. Б-е с ВГС+ДВКЛ представляют серьезную терапевтическую проблему. Применение современных противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) создало возможность быстрой эрадикации ВГС. Однако время начала, тип и продолжительность ПППД при ВГС+ДВКЛ остается предметом дискуссий и обсуждения.

**Цель работы.** Изучить клинические и иммуноморфологические особенности ВГС+ДВКЛ, оценить эффективность, безопасность разных режимов ПВТ у данных б-х.

**Материалы и методы.** В исследование включены 73 б-х с ВГС+ДВКЛ, которые одновременно получали ПВТ и противоопухолевую терапию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ГКБ им. В.М. Буянова, ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», РНИМУ им. Н.И. Пирогова кафедра ГТ им. Г.И. Сторожакова с 2018 по 2022 г. Медиана возраста — 49 лет (32–76 лет), соотношение мужчин/женщин было 1:1,3. Большинство б-х имели III–IV стадию заболевания 91%, экстранодальные поражения определялись в 78%, В-симптомы у 68%. Среди экстранодальных поражений чаще всего вовлекалась селезенка 70%, печень — 66%, костный мозг — 29%. У 27 (37%) б-х было поражение 3 и более экстранодальных зон. У 17 из них в опухолевой ткани определялась экспрессия белков MYC+/BCL2+ (DEL). В лабораторных показателях выявлено следующее: снижение уровня тромбоцитов 41% и гемоглобина 33%, повышение уровня трансаминаз более чем у половины

б-х АЛТ — 91%, АСТ — 75%, ГГТП и/или ЩФ 62%. ЛДГ выше нормы было у 91% б-х. Цирроз печени диагностирован у 8 (11%) б-х, ВГС РНК у б-х колебалась от  $1,2 \times 10^5$  до  $1 \times 10^8$  копий/мл (медиана  $2,6 \times 10^6$ ), генотип 1 был у 61%. В качестве противоопухолевого лечения все б-е получали схему R-CHOP. В зависимости от режима ПВТ б-е были разделены на 2 группы (G1 и G2): G1 (n=31) получали ПВТ интерфероном с рибаверином (ИНФ+Р) продолжительностью от 12 до 30 мес, медиана 21 мес; G2 (n=42) — получали ПППД, которая начиналась за 2 недели до R-CHOP и продолжалась 3–8 мес., медиана 4 мес.

**Результаты и обсуждение.** Результаты лечения в двух группах различались: полные ремиссии (ПР) ДВКЛ достигнуты в G1 у 21 (63%), в G2 — у 20 (47%),  $p=0,03$ . Элиминация вируса была получена у всех б-х на ПППД 100%,  $p=0,003$ . Во время проведения химиотерапии в обеих группах значимой гепатотоксичности не было. Полученные различия в непосредственной эффективности отразились и на отдаленные результаты: медиана выживаемости без прогрессирования в G1 составила 48 мес., в G2 — 13 мес. ( $p=0,001$ ), медиана общей выживаемости 67 и 28 мес. соответственно ( $p=0,0003$ ).

**Закключение.** ВГС+ДВКЛ имеет отличную от всей популяции клиническую характеристику: более молодой возраст, распространенные стадии заболевания с частыми множественными экстранодальными поражениями. Вирусологический ответ выше на ПППД терапии, но частота ПР и его длительность достоверно лучше у б-х, получавших ИНФ режим. Возможно, исследования по сочетанию ПППД с ИНФ позволят предложить эффективный алгоритм лечения б-х ВГС+ДВКЛ.

Ломаи Е. Г., Кабанов П. С., Шналиева Н. А., Кулемина О. В., Сиordia Н. Т., Лазорко Н. С., Сбитякова Е. И., Точеная Е. Н., Алексеева Ю. А., Иванов В. В., Конради А. О.

ЧАСТОТА ВНОВЬ ВОЗНИКШИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ФАКТОРЫ ИХ РАЗВИТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ ПОНАТИНИБОМ

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

**Введение.** Ингибитор тирозинкиназы (ИТК) понатиниб является высокоэффективным препаратом для терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Однако ранее проводимые исследования показали высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [Cortes JE et. al. Blood. 2018 Jul 26;132(4):393–404].

**Цель работы.** Целью нашего исследования является изучение частоты ССО и факторов риска их развития у пациентов с ХМЛ в хронической фазе (ХФ), получавших терапию понатинибом.

**Материалы и методы.** В исследование ретроспективно были включены 43 пациента (мужчин 23; 54%) в ХФ ХМЛ, получавших терапию понатинибом в НМИЦ им. В.А. Алмазова в рамках международного протокола OPTIC (Optimizing Ponatinib Treatment in CP-CML). Медиана возраста на момент начала терапии понатинибом 45 (19–70) лет (табл. 1). Структура оцениваемых ССО: гипертоническая болезнь (ГБ), артериальные и венозные тромбозы, артериальные стенозы, острый инфаркт миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть (ВСС), расширение аорты, наджелудочковая тахикардия (НЖТ). Оценивали как частоту ССО, так и влияние группы риска по шкале SCORE2 на развитие новых случаев атеротромботических ССО (аССО). Программа jamovi 2.3.21.0 применялась для статистического анализа.

**Результаты и обсуждение.** Медиана терапии понатинибом составила 25 (1,0–66,5) мес. На момент начала терапии 19/43 (44%) пациентов имели в анамнезе ССО. На фоне терапии понатинибом появление новых ССО выявлено у 20/43 (47%) пациентов. Всего распространенность ССО за время наблюдения — 31/43 (72%). У 8/43

(19%) пациентов было хотя бы 1 ССО до приема понатиниба и появилось новое, у 12/43 (28%) пациентов ССО впервые появилось после начала приема препарата, у 11/43 (26%) пациентов с исходным ССО

Таблица 1. Характеристика пациентов на момент начала терапии понатинибом

Показатель		Значение
Медиана возраста пациентов, лет (диапазон)		45 (19–70)
Медиана времени от постановки диагноза ХМЛ до терапии Понатинибом, мес (диапазон)		74 (10–260)
Количество ИТК до понатиниба	1	1 (2,3%)
	2	22 (51,2%)
	3	17 (39,5%)
	4	3 (7,0%)
Вид ранее получаемого ИТК	Иматиниб	41 (38%)
	Дазатиниб	26 (24%)
	Нилотиниб	29 (26,9%)
	Бозутиниб	9 (8,3%)
	Другой	3 (2,8%)
Исходные дозы понатиниба, мг	15	14 (32,5%)
	30	11 (25,6%)
	45	18 (41,9%)
Исходный риск по шкале SCORE2	Низкий	16 (37,2%)
	Умеренный	14 (32,6%)
	Высокий	11 (25,6%)
	Очень высокий	2 (4,7%)



новых осложнений не отмечалось. Более 1 ССО было у 3 больных до терапии, и появилось еще у 11 пациентов на фоне приема понатиниба. Медиана времени от начала терапии понатинибом до нового ССО составила 6 (0,5–56) мес. Медиана возраста пациентов с новыми ССО и без них была одинаковой. Новые ССО возникли у 5/14 (36%), 4/11 (36%) и 11/18 (61%) пациентов, получавших, соответственно, 15, 30 и 45 мг стартовую дозу понатиниба. Среди пациентов с исходно низким и умеренным риском по шкале SCORE2 аССО случилось у 4/30 (14%) человек, с высоким и очень высоким — у 4/13 (33%). Вероятно, ССО были причиной смерти у 2 пациентов (в одном случае ВСС, во втором — ТЭЛА). Оба случая с невысоким SCORE2). Медиана времени до аССО составила 10 мес. (1–29) (табл. 2).

Таблица 2. Впервые возникшие атеротромботические сердечно-сосудистые осложнения на фоне приема понатиниба у пациентов с хроническим миелолейкозом

N	Инициалы пациента	Возраст (лет)	Стартовая доза понатиниба (мг/д)	Дата начала терапии	Риск ССО (SCORE2)	Дата ССО	Название ССО	Время до ССО (мес)
1	ГЮ	42	15	25.07.2018	Умеренный	09.08.2019	ОНМК по ишемическому типу	12
2	КИ	52	15	13.03.2019	Низкий	17.04.2020	ОНМК по ишемическому типу	13
3	ИС	51	45	26.06.2017	Очень высокий	12.03.2018	Двусторонний стеноз почечных артерий	8
4	БИ	57	45	01.08.2017	Высокий	23.09.2017	Стеноз чревного ствола	1
5	ВЕ	66	45	17.11.2018	Высокий	01.04.2019	ИБС. ОИМ без зубца Q	4
6	КИ	54	30	15.03.2019	Очень высокий	18.05.2021	ИБС. Стенокардия напряжения	26
7	ВС	40	45	12.07.2018	Умеренный	30.12.2020	ИБС. Нестабильная стенокардия	29
8	ЕС	38	15	03.03.2017	Низкий	25.04.2017	ТЭЛА?	1
9	КА	41	45	03.03.2017	Умеренный	09.04.2019	ВСС	25
10	КМ	29	30	22.06.2017	Низкий	30.07.2017	Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	1

Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Абрамова А. В., Февралева И. С., Двирнык В. Н., Михайлова Е. А.

## ТЕРАПИЯ ПАРВОВИРУСНОЙ В19-ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ГИПОПЛАЗИЕЙ КОСТНОГО МОЗГА И ИММУНОДЕФИЦИТОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Острая парвовирусная В19-инфекция у взрослых больных с иммунодефицитными состояниями (первичный иммунодефицит (ПИД), ВИЧ-инфекция, гематологические заболевания, состояние после трансплантации ГСК, почки и др.) ассоциирована с развитием парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) с выраженной редукцией эритроидного ростка и нормоцитарной нормохромной анемией с ретикулоцитопенией. При ПККА эффективна терапия донорским внутривенным иммуноглобулином (ИГВВ). Также описаны редкие случаи парвовирусной инфекции у больных с трехростковой цитопенией и аплазией костного мозга.

**Цель работы.** Оценка эффективности терапии ИГВВ парвовирусной В19-инфекции у взрослых больных с гипоплазией костного мозга и иммунодефицитом.

**Материалы и методы.** Мы наблюдали четверо женщин с персистирующей трехростковой цитопенией (№ 1 и 2 с апластической анемией (АА), № 3 с ПИД и мутацией LRBA, протекающими с болезнью Крона и трехростковой цитопенией, № 4 с послеродовым сепсисом, дефицитом витамина В<sub>12</sub> и панцитопенией). Парвовирус В19 детектировался методом ПЦР в крови и костном мозге (КМ). Тест на ВИЧ-инфекцию (HIV Ag/Ab Combo Abbott) был отрицательным. У всех больных было выявлено снижение иммуноглобулинов (Таб. 1). При ИФТ клеток крови у всех больных выявлен относительный Т-лимфоцитоз, а также снижение иммунорегуляторного индекса. При исследовании миелограммы был выявлен гипоклеточный КМ со снижением мегакариоцитов; трепанобиоптата — гипоплазия КМ. Расширение эритроидного ростка выявлена у двух, а ретикулоцитопения отсутствовала у всех

больных, что не характерно для классической ПККА. Дизэритропоэз выявлен в 3 случаях при отсутствии дисплазии по другим росткам и аномалий кариотипа. Терапия парвовирусной В19-инфекции ВВИГ проводилась в дозе 0,4 г/кг. Введения повторялись в той же дозе при отсутствии улучшения в гемограмме в течение 4 недель.

**Результаты и обсуждение.** Репликация парвовируса В19 была выявлена у всех 4 больных в костном мозге, но не в периферической крови. Отсутствие трансфузионной зависимости было достигнуто у 2 из 4 больных уже после первого введения, а еще у двух больных — после повторного введения ИГВВ. У больных № 2 и 3 удалось достичь стойкой ремиссии (тромбоциты >100 тыс./мкл., гемоглобин >100 г/л). У больной № 1 через 4 месяца после первого введения ИГВВ зафиксирована прогрессия цитопении. В костном мозге была повторно обнаружена репликация парвовируса В19, ввиду чего выполнено 2 дополнительных введения ИГВВ, что привело к стабилизации показателей гемограммы (тромбоциты около 30–40 тыс./мкл, гемоглобин >90 г/л, нейтрофилы >1,5 тыс./мкл).

**Заключение.** Парвовирусная инфекция В19 может быть выявлена у больных с трехростковой цитопенией, возникшей в следствии костномозговой недостаточности. Для обнаружения вируса предпочтительно использовать КМ, а введения ВВИГ позволяют достичь улучшения с трансфузионной независимостью. Возможна реактивация парвовирусной инфекции с усугублением цитопении, ввиду чего необходим тщательный мониторинг больных. Нельзя исключить, что у всех больных имелся ПИД, что послужило причиной персистенции вирусной инфекции.

Таблица. Характеристика больных с парвовирусной В19-инфекцией и панцитопенией

Больной, возраст	Диагноз	Терапия	Показатели гемограммы до введения иммуноглобулинов						Концентрация Ig	Иммунный статус	Оценка костного мозга	Парвовирус В19	Количество введения ИГВВ	Ответ
			WBC, $\times 10^9/\text{л}$	Neut, $\times 10^9/\text{л}$	Lym, $\times 10^9/\text{л}$	Hb, г/л	Ret, $\times 10^9/\text{л}$	PLT, $\times 10^9/\text{л}$						
№1, 18 лет	АА	ГКС, АТГ, ЦС, элтромбопаг	3,95	1,35	2,4	75	31,4	18	↓ IgG	↑ Т-лимф. 76%, ↑ Тс 50,9%, ↓ ИРИ 0,4	Гипоплазия	Кровь -, КМ +	1+3	Улучшение, нет трансфузионной зависимости
№2, 61 год	АА	ЭПО, железо, В <sub>12</sub>	2,86	1,79	0,76	78	35,6	107	↓ IgA	↑ Т-лимф. 86%, ↓ ИРИ 1,32	Аплазия, дизэритропоэз	Кровь -, КМ +	3	Частичная ремиссия
№3, 18 лет	ПИД	ГКС, азатиоприн, АСК, месалазин, ГКСФ	1,35	0,54	0,76	76	134	46	↓ IgG	↑ Т-лимф. 86%, ↑ Тс 44%, ↓ ИРИ 0,86	Гипоплазия, ↑ кр. ряд 75%, дизэритропоэз	КМ +	2	Частичная ремиссия
№4, 25 лет	Беремен. сепсис, цитопения	ГКС, В <sub>12</sub> , фолаты, железо, АБТ	1,26	0,78	0,44	13,7	62	16	↓ IgG, ↓ IgA, ↓ IgM	↓ Th 32,2%, ↓ ИРИ 0,92	Гипоплазия, ↑ кр. ряд 41%, дизэритропоэз	Кровь -, КМ +	2	Улучшение, нет трансфузионной зависимости

Магомедова А. У.<sup>1</sup>, Мангасарова Я. К.<sup>1</sup>, Кравченко С. К.<sup>1</sup>, Звонков Е. Е.<sup>1</sup>, Мисюрин А. Е.<sup>1</sup>, Бабаева Ф. Э.<sup>1</sup>, Марголин О. В.<sup>1</sup>, Фастова Е. А.<sup>1</sup>, Горенкова Л. Г.<sup>1</sup>, Багова М. О.<sup>1</sup>, Нестерова Е. С.<sup>1</sup>, Моисеева Т. Н.<sup>1</sup>, Ковригина А. М.<sup>1</sup>, Обухова Т. Н.<sup>1</sup>, Двирник В. Н.<sup>1</sup>, Марьина С. А.<sup>1</sup>, Гальцева И. В.<sup>1</sup>, Данишян К. И.<sup>1</sup>, Костина И. Э.<sup>1</sup>, Сударилов А. Б.<sup>1</sup>, Клясова Г. А.<sup>1</sup>, Куликов С. М.<sup>1</sup>, Чабаяева Ю. А.<sup>1</sup>, Зинина Е. Е.<sup>2</sup>, Крючкова И. В.<sup>3</sup>, Сизикова С. А.<sup>3</sup>, Сергеевичева В. В.<sup>3</sup>, Ксензова Т. И.<sup>4</sup>, Аникина Е. В.<sup>4</sup>, Шелехова Т. В.<sup>5</sup>, Аржанухина О. Ю.<sup>5</sup>, Капланов К. Д.<sup>6</sup>, Константинова Т. С.<sup>7</sup>, Сердюк О. Д.<sup>8</sup>, Сычева Т. С.<sup>9</sup>, Чагорова Т. В.<sup>10</sup>, Анчукова Л. В.<sup>11</sup>, Дзарасова О. Д.<sup>12</sup>, Паровичникова Е. Н.<sup>1</sup>

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НОДАЛЬНОЙ ДИФфуЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ (ДВККЛ) (ДАННЫЕ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ) [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) NCT02842931

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва, <sup>2</sup>Сургутская окружная клиническая больница, г. Сургут, <sup>3</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт фундаментально-клинической иммунологии», г. Новосибирск, <sup>4</sup>Областная клиническая больница № 1, г. Тюмень, <sup>5</sup>Клиника профпатологии и гематологии, г. Саратов, <sup>6</sup>ГКБ им. Боткина ДЗМ, <sup>7</sup>Областной гематологический центр, г. Екатеринбург, <sup>8</sup>Клинический онкологический диспансер № 1, г. Краснодар, <sup>9</sup>ГБУЗ АО «Областная клиническая больница», г. Астрахань, <sup>10</sup>Новосибирский гематологический центр, <sup>11</sup>Вологодская областная больница, г. Вологда, <sup>12</sup>Республиканская клиническая больница, г. Владикавказ

**Введение.** Стандартной терапией у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) является R-CHOP/R-DA-EPOCH. В группе промежуточного и высокого риска результаты неудовлетворительные. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2002 г этим больным проводится терапия R-mNHL-BFM-90.

**Цель работы.** Сравнить эффективность и токсичность программы R-mNHL-BFM-90 и R-DA-EPOCH21 в многоцентровом рандомизированном исследовании у взрослых больных нодальной *de novo* ДВККЛ, без дальнейшего уточнения (БДУ).

**Материалы и методы.** С февраля 2015 г. по 30 июня 2022 г. для рандомизации были оценены 164 больных, а рандомизированы 146 из 13 учреждений России. Критерии включения: впервые диагностированная нодальная *de novo* ДВККЛ, БДУ, промежуточный и высокий риск по АaIPI, возраст 18–60 лет. С нодальной *de novo* ДВККЛ, БДУ оказались 89 больных (табл. 1). Были рандомизированы на: R-DA-EPOCH – 20, R-DAEPOCH+ауто-ТГСК – 21, R-mNHL-BFM-90 – 21 и R-mNHL-BFM-90+ ауто-ТГСК – 27 больных. *Протокол лечения.*

Все больные получили в 1–3-й дни предфазу. Модифицированный протокол R-mNHL-BFM-90: 4-6 цикла с ритуксимабом (блоки А-В) либо все то же плюс R-BEAM с ауто-ТГСК на 7-й день. Начало очередного курса на 22 день. Курс RDA-EPOCH: 4–6 цикла либо все то же плюс R-BEAM с ауто-ТГСК на 7-й день. Если после 4–6 циклов достигнута ПР, наблюдали, если нет-2 курса ДНАР, далее наблюдение (если ПР) либо ауто-ТГСК либо другую терапию «спасения». Профилактику нейтролейкемии интратекальным введением препаратов и лучевую терапию на остаточные образования не проводили ни на одном протоколе. Статистический анализ проводили с помощью процедур пакета SAS 9.4.

**Результаты и обсуждение.** Для оценки эффективности терапии 4 группы объединены в две: R-DA-EPOCH-21 и R-mNHL-BFM-90. Роль ауто-ТГСК оценить не удалось из-за невыполнимости протокола. На момент окончания 4–6 циклов R-DA-EPOCH-21 ПР была достигнута у 29 (70,7%), ЧР – у 7 (17,1%), прогрессия была у 3 (7,3%) больных, перевели на терапию 2-й линии ДНАР 10 (24,5%) больных, летальность составила 4,9% (табл. 2). Из 48 пациентов на R-mNHL-BFM-90 ПР была достигнута у 45 (93,8%), летальность составила 6,2%. В группе промежуточного риска результаты сопоставимы на обеих индукционных программах. На терапии R-DA-EPOCH-21 в группе высокого риска были 3 прогрессии, ПР только у 18 (62%), а перевод на 2-ю и последующие линии – у 9 (31%) больных (табл.3). Пятилетняя ОВ больных в группе промежуточного риска на R-mNHL-BFM-90 составила 94%, на R-DA-EPOCH-21 – 88%, в группе высокого риска 91% и 76% соответственно ( $p=0,23$ ) (рис. 1). Пятилетняя БСВ больных в группе промежуточного риска на R-mNHL-BFM-90 составила 94%, на R-DA-EPOCH-21 – 81%, в группе высокого риска – 91 и 69% соответственно ( $p=0,07$ ) (рис. 2). Гематологическая и негематологическая токсичность была приемлемой на обеих программах. Но нейтропеническая лихорадка и тромбоцитопения 3–4 степени были выше на блоковой терапии.

**Закключение.** Нодальная *de novo* ДВККЛ, БДУ курабельное заболевание, для которого характерно достижение длительных полных ремиссий. Терапия R-DA-EPOCH-2 в группе высокого риска неэффективна.

Таблица 1. Характеристика больных нодальной *de novo* ДВККЛ, БДУ

Показатели/всего n=89 (100%)	R-DA-EPOCH ±ауто-HSCT n=41 (%)	R-mNHL-BFM-90 ±ауто-HSCT n=48 (%)	p
Возраст, лет медиана (диапазон)	49 (18–65)	49 (18–65)	0,60
Пол, n (%) М Ж	23 (56,1%) 18 (43,9%)	32 (66,7%) 16 (33,3%)	0,38
Стадии: II (bulky diseases) III IV	2 (5,1%) 9 (23,1%) 30 (73%)	4 (8,3%) 13 (27,1%) 31 (64,6%)	0,72
ECOG >2	38 (93%)	41 (85%)	0,74
Поражение к/м	3 (8,6%)	5 (11,4%)	1,0
Нейролейкемия Интраторумор	0 0	1 (2%) 0	
ЛДГ > нормы медиана (диапазон)	34 (83%) 560 (380–37778)	42 (88%) 705 (280–4606)	0,85
MUM1+ MUM1– Нет данных	35 (85%) 4 (10%) 2 (5%)	40 (83%) 7 (15%) 1 (2%)	0,78
Aa IPI 1 2 3	0 12 (29,3%) 29 (70,7%)	1 (2,1%) 15 (31,2%) 29 (70,7%)	0,90
НМИЦ гематологии Регионы РФ	24 (58,5%) 17 (41,5%)	26 (54,2%) 22 (45,8%)	0,83

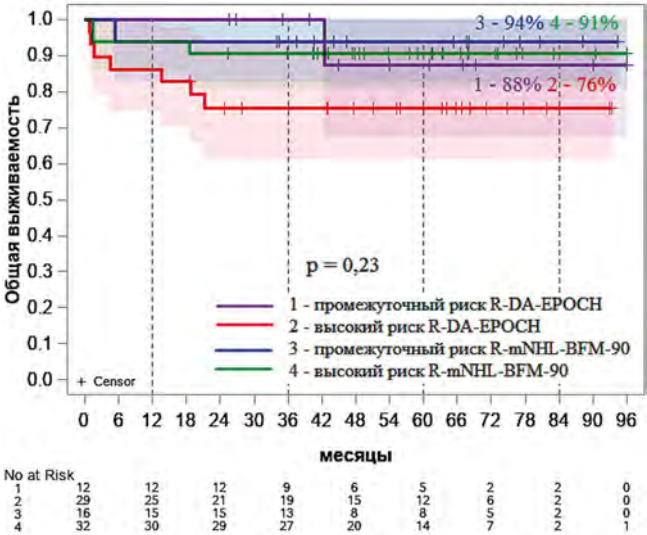


Рис. 1. Общая выживаемость больных нодальной *de novo* ДВККЛ, БДУ

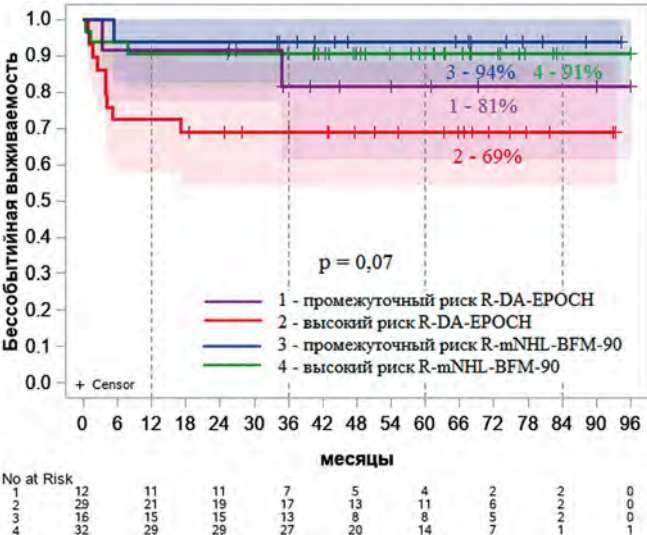


Рис. 2. Бесобытийная выживаемость больных нодальной *de novo* ДВККЛ, БДУ

Таблица 2. Эффективность индукционных протоколов R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у больных нодальной *de novo* ДВКЛ, БДУ

Показатели	R-DA-EPOCH n=41	R-mNHL-90 n=48	P
Летальность	2 (4,9%)	3 (6,2%)	0,0007
Прогрессия	3 (7,3%)	0	
Полная ремиссия	29 (70,7%)	45 (93,8%)	
Частичная ремиссия	7 (17,1%)	0	
Рецидив	0	0	0,0014
Перевод на DHAP	10 (24,5%)	0	

Таблица 3. Эффективность индукционных протоколов R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у больных нодальной *de novo* ДВКЛ, БДУ с учетом прогностического индекса

Показатели	промежуточный риск R-DA-EPOCH n=12	высокий риск R-DA-EPOCH n=29	промежуточный риск R-mNHL-BFM-90, n=16	высокий риск R-mNHL-BFM-90 n=32	P
Летальность	0	2 (6,9%)	1 (6,3%)	2 (6,3%)	0,0167
Прогрессия	0	3 (10,3%)	0	0	
Полная ремиссия	11 (91,7%)	18 (62,0%)	15 (93,7%)	30 (93,7%)	
Частичная ремиссия	1 (8,3%)	6 (20,7%)	0	0	
Перевод на DHAP и последующие линии терапии	1 (8,3%)	9 (31%)	0	0	0,0014

Малолеткина Е. С., Лазарева О. В., Паровичникова Е. Н.

## ФИНАНСОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ И РЕАЛИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** В последние годы большое внимание уделяется вопросам медицинской реабилитации при различных заболеваниях. Заболевания системы крови (ЗСК) — многообразие заболеваний как опухолевого, так и неопухолевого генеза. Благодаря современным достижениям в диагностике и лечении ЗСК продолжительность жизни пациентов увеличилась. Однако путь пациента с ЗСК к стойкой безрецидивной жизни не легок и требует наиболее раннего начала проведения медицинской реабилитации (МР), порой уже на этапе диагностики заболевания. Новость о тяжелой болезни и необходимости длительного лечения влияют не только на физическое состояние, но и на психологию поведения пациента, что меняет его место и роль в социальной жизни. А ведь более 50% успеха лечения любого заболевания составляет положительный настрой пациента. Поэтому как нигде вопросы психолого-социальной реабилитации актуальны в гематологии.

**Цель работы.** Оценить финансовые возможности реализации МР в гематологии.

**Материалы и методы.** Проанализированы нормативно-правовые документы, регламентирующие организацию и финансирование МР в 2023 г.

**Результаты и обсуждение.** Программой государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи в 2023 году утверждены клинко-статистические группы (КСГ) на оплату специализированной

медицинской помощи по МР при соматических заболеваниях в условиях круглосуточного стационара (st37.011–st37.013) и дневного стационара (ds37.007, ds37.008), в рамках которых могут быть оказаны: услуги по МР пациента с заболеваниями лимфоидной и кроветворной ткани; услуги по МР пациента, перенесшего химиотерапию; услуги по МР пациента, перенесшего лучевую терапию; услуги по МР пациента с нарушениями, вовлекающими иммунный механизм. Также МР пациентам с ЗСК может быть оказана по КСГ: при заболеваниях или состояниях центральной нервной системы (например, осложнения течения или лечения ЗСК в виде инсульта); при заболеваниях или состояниях опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы (например, состояние после выполнения ортопедических операций пациентам с гемофилией). Оплата МР в амбулаторных условиях осуществляется вне подушевого норматива финансирования — за соответствующую единицу объема медицинской помощи (комплексное посещение — 10–12 посещений).

**Заключение.** Несмотря на ежегодно увеличивающиеся возможности финансирования медицинской реабилитации, в гематологии она практически отсутствует. Для развития МР при ЗСК необходим пересмотр клинических рекомендаций в части этого раздела, проведение инициативной работы главных специалистов гематологов по организации МР пациентам с ЗСК, а также подготовка специалистов не только в области психонкологии, но и патопсихологии при ЗСК.

Мангасарова Я. К., Магомедова А. У., Марголин О. В., Нестерова Е. С., Горенкова Л. Г., Багова М. О., Абдурашидова Р. Р., Габеева Н. Г., Кравченко С. К., Куликов С. М., Чабаяева Ю. А., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.

## СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМой ПО ПРОТОКОЛАМ «PMBL-2007» И «PMBL-2013»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) является агрессивной лимфомой с частотой встречаемости 0,05–2 случая на 1 млн. населения. Болеют преимущественно молодые женщины. Для ПМВКЛ характерен благоприятный прогноз для жизни в случае достижения полной ремиссии и крайне неудовлетворительные исходы при развитии рецидива заболевания.

**Цель работы.** Оценить эффективность различных схем терапии ПМВКЛ, в том числе у беременных.

**Материалы и методы.** Исследования были выполнены с 2007 по 2023 г. В них были включены 238 пациентов с ПМВКЛ, из них 17 (7,1%) женщинам диагноз был установлен в период беременности. Медиана возраста пациентов составила 34 года (18–76), преобладали женщины, соотношение жен : муж, 2:1. Лечение проводили по протоколу «PMBL-2007» основанного на использовании высокодозной импульсной химиотерапии m-NHL-BFM-90+/- R (2007–2012 гг., n=67 (28,1%)) и «PMBL-2013» с ПЭТ-адаптированной стратегией терапии, в основе которой находилась схема R-DA-EPOCH (2013–2023 гг., n=154 (64,7%)). Женщинам во II и III триместре беременности (ТБ) с диагнозом ПМВКЛ проводили химиотерапию

в 15 (6,3%) случаях по схеме VACOP-B (2009–2012 гг. n=5 (2,1%)) и DA-EPOCH+/-R (2013–2023 гг., n=10 (4,2%)). В 2 (0,8%) наблюдениях химиотерапия проводилась после родов/аборта по медицинским показаниям.

**Результаты и обсуждение.** При медиане наблюдения 72 мес. (8–196) пятилетняя общая выживаемость (5-ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 92 и 86% соответственно. Протокол «PMBL-2007» и «PMBL-2013» позволили достигнуть 5-ОВ и 5-БРВ 92% и 82, 93 и 88% соответственно. Все женщины диагноз ПМВКЛ, которым верифицирован в период беременности живы и находятся в полной ремиссии заболевания. Все рожденные дети, матерям которых проводили химиотерапию в период беременности, здоровы и без пороков развития. Все неблагоприятные события, связанные с ПМВКЛ, были представлены ранними рецидивами или прогрессией заболевания и констатировались в 31 (13,4%) наблюдении. Рецидивы разделялись по локализации процесса, а именно с или без вовлечения ЦНС, что являлось принципиальным при выборе протокола терапии. Изолированное поражение ЦНС наблюдалось в протоколе PMBL-2007 и PMBL-2013 в 4 (1,7%) случаях. Во всех остальных случаях 27 (11,3%) рецидивов заболевания были генерализованными. Повторная



ремиссия заболевания была достигнута в 15 (6,3%) случаях, медиана линий терапии составила 2 (1–3). В 2 (0,8%) наблюдениях было метастатическое развитие медиастинальной лимфомы «серой зоны» на сроке 54 и 12 мес. после завершения ХТ. Повторная ремиссия заболевания была достигнута на chemo-free стратегии.

Марченко М. В.<sup>1</sup>, Аникина Е. В.<sup>2</sup>, Климова О. У.<sup>1</sup>, Лапина А. В.<sup>1</sup>, Рудакова Т. А.<sup>1</sup>, Ксензова Т. И.<sup>2</sup>, Кулагин А. Д.<sup>1</sup>

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА C3 КОМПОНЕНТА КОМПЛЕМЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С ПНГ ПРИ СУБОПТИМАЛЬНОМ ОТВЕТЕ НА ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРОМ C5

<sup>1</sup>НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия, <sup>2</sup>ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, Россия

**Введение.** Внедрение в практику ингибитора C5 компонента комплемента экулизумаба (ЭКУ) радикально изменило прогноз и качество жизни пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Однако до 30% больных развивают лишь субоптимальный ответ на ингибицию C5. Одной из причин этого является активация внесосудистого гемолиза, за счет опсонизации эритроцитов фрагментами компонента C3. Пэгцетакоплан (ПЭГ), первый зарегистрированный в мире ингибитор C3, направлен на решение данной проблемы.

**Цель работы.** Представить первый опыт применения пэгцетакоплана у пациентов с ПНГ с субоптимальным ответом на терапию ЭКУ.

**Материалы и методы.** В России 2 пациента получили терапию ПЭГ в рамках клинического исследования (КИ) III фазы «PEGASUS». В анализ включены данные первого года терапии: вводный период (ПЭГ 1080 мг 2 р/нед п/к в дополнение к текущей дозе ЭКУ, 4 недели), рандомизированный контролируемый период (оба пациента были рандомизированы на монотерапию ЭКУ, 16 недель), открытый период терапии ПЭГ (32 недели). До начала терапии ПЭГ выполнялась вакцинация против *N. meningitidis* типов A, C, W135, Y, B, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae* типа B.

**Результаты и обсуждение.** Наблюдение 1 (Ж/24 года), анамнез тяжелой АА, частичный ответ после 3 курсов ИСТ, в 2009 году дебют ПНГ с активным внутрисосудистым гемолизом, с 2012 года терапия ЭКУ 900–1200 мг/14 дней с достижением субоптимального ответа (сохранение анемии, потребность в трансфузиях эритроцитов (ТЭ)). С 05.2019 включена в КИ. Во вводном периоде на терапии ПЭГ в комбинации с ЭКУ достигнут контроль внутри- и внесосудистого

**Заключение.** Результаты исследования показали сопоставимую эффективность двух протоколов. Достижение полной ремиссии заболевания и отсутствие раннего рецидива свидетельствует о излечении пациентов с ПМВКЛ. Проведение химиотерапии во II и III триместре беременности у женщин с ПМВКЛ позволяет спасти 2 жизни в 100% случаев.

гемолиза с повышением уровня гемоглобина (Hb) с 82 до 116 г/л без ТЭ, снижением абсолютного числа ретикулоцитов (АЧР) с 210 до 60 тыс/мкл и уровня общего билирубина с 40 до 13 мкмоль/л. При отмене ПЭГ после рандомизации отмечено нарастание активности гемолиза, углубление анемии (Hb 50 г/л), потребовавшей ТЭ. При возобновлении терапии ПЭГ гемолиз купирован, уровень Hb превышает 110 г/л, отмечается уменьшение утомляемости (+5 баллов по шкале FACIT). За период наблюдения СНЯ не документированы. Наблюдение 2 (М/28 лет), дебют ПНГ с 07.2016 с рецидивирующими тромбозов глубоких, поверхностных вен и синусов головного мозга, анемического синдрома. Терапия ЭКУ с 10.2016 с сохранением анемии (Hb 79 г/л) и потребности в ТЭ, 3 эпизода прорывного гемолиза (ПГ). С 05.2019 включен в КИ. На терапии ПЭГ купирован внутри- и внесосудистый гемолиз с повышением уровня Hb до 122 г/л без потребности в ТЭ, снижение уровня билирубина со 125 до 14 мкмоль/л. В контролируемом периоде отмена ПЭГ привела к нарастанию гемолиза, углублению анемии (Hb 72 г/л), потребности в ТЭ. При возобновлении терапии ПЭГ вновь достигнуты контроль гемолиза и независимость от ТЭ (Hb выше 120 г/л). Однако на терапии ПЭГ имелось 2 эпизода ПГ, в том числе в связи с ЖКБ, из-за чего далее ПЭГ вводился каждые 3 дня. Других СНЯ не отмечалось.

**Заключение.** Первый в России опыт демонстрирует эффективность ПЭГ при субоптимальном ответе на терапию ЭКУ вследствие C3-опосредованного экстравазального гемолиза. Проблема внутрисосудистого ПГ требует тщательного мониторинга и пересмотра режима дозирования ПЭГ.

Меликян А. Л., Гилязитдинова Е. А., Суборцева И. Н., Колошейнова Т. И., Лукина Е. А., Кохно А. В., Двирных В. Н., Ковригина А. М., Судариков А. Б.

## СИСТЕМНЫЙ МАСТОЦИТОЗ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Системный мастоцитоз (СМ) представляет собой гетерогенную группу редких гематологических новообразований, характеризующихся пролиферацией и накоплением клональных тучных клеток в одном или нескольких органах, помимо кожи. Этиология заболевания неизвестна, патогенез в большинстве случаев связан с клональной аномалией гена C-KIT. В современной классификации ВОЗ системный мастоцитоз подразделяют на варианты с изолированным поражением костного мозга, индолентный, тлеющий, агрессивный системный мастоцитоз, тучноклеточный лейкоз и системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим новообразованием. Клинические проявления системного мастоцитоза разнообразны. Поражение костного мозга имеется у всех пациентов, независимо от подтипа системного мастоцитоза. У части пациентов с СМ имеется сопутствующее, либо ассоциированное клональное гематологическое новообразование нетучноклеточной природы (СМ-АГН), что вызывает трудности при диагностике. В 2022 году экспертный комитет Международного консенсуса (ICC) представил пересмотренные критерии классификации СМ, в частности предложил считать ассоциированным компонентом лишь миелоидные неоплазии.

**Цель работы.** Описать частоту встречаемости и клинические особенности больных системным мастоцитозом с ассоциированными миелоидными неоплазиями.

**Материалы и методы.** В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2013 по 2023 г. наблюдались 102 больных с различными

клиническими вариантами системного мастоцитоза. Среди них у 14 (13,7%) пациентов диагностировано второе онкогематологическое заболевание миелоидной природы. Соотношение мужчины: женщины 1,3: 1,0 (8: 6). Диапазон возраста на момент установления диагноза составил от 33 до 69 лет. Во всех случаях диагноз СМ-АГН был установлен в соответствии критериям СМ и критериям АГН как отдельного заболевания по классификации ВОЗ 2017 гг.

**Результаты и обсуждение.** Сочетание СМ и ассоциированного миелоидного новообразования диагностировано в 14 наблюдениях: ХММЛ — 4, истинная полицитемия — 3, ПМФ — 1, ХМПЗ, неклассифицируемое — 1, хронический эозинофильный лейкоз с перестройкой PDGFRa — 1, МДС с избытком бластов — 2, острый миелоидный лейкоз — 2. Поражение кожи (пигментная крапивница) отмечено лишь у трети больных. Спленомегалия была выявлена у всех больных, в т.ч. массивная у 3 пациентов (21,4%). Мутация C-KIT D816V выявлена в 85% случаев. Показанием для поиска второй миелоидной опухоли являлись клинико-гематологические особенности, а именно: лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, моноцитоз, эозинофилия, увеличение числа бластных клеток, тромбоцитоз или тромбоцитопения, повышение уровня ЛДГ, морфология костного мозга, признаки миелодисплазии, фиброз, спленомегалия.

**Заключение.** Системный мастоцитоз гетерогенная группа гематологических клональных заболеваний, диагностика и лечение которых требует не только междисциплинарного подхода,

но и настороженности гематолога, патоморфолога в отношении второго гематологического заболевания, поскольку от 10 до 40% случаев

системного мастоцитоза ассоциировано с гематологическими новообразованиями нетучноклеточного происхождения.

Мельникова М. В., Дейнеко Н. Л., Ковригина А. М., Соловьева М. В.

## ЭКСПРЕССИЯ MEF2B ПРИ В-КЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЯХ С ПЛАЗМОБЛАСТНОЙ МОРФОЛОГИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Объективными факторами, затрудняющими морфологическую дифференциальную диагностику В-клеточных опухолей с плазмобластной морфологией, являются редкая встречаемость данных новообразований, сходные морфологические и иммуногистохимические характеристики. Решение данной проблемы требует разработки диагностических алгоритмов с использованием новых более специфичных иммуногистохимических маркеров. Перспективным в этом отношении представляется новый транскрипционный фактор герминальных В-клеток MEF2B, используемый в дифференциальной диагностике В-крупноклеточных лимфом.

**Цель работы.** Определить частоту обнаружения и характер экспрессии MEF2B у больных плазмобластной лимфомой (ПБЛ), плазмобластной плазмочитомой (ПП) на биопсийном материале, пациентов с плазмноклеточным лейкозом (ПЛ) на материале трепанобиоптатов костного мозга.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализирован биопсийный материал и материал трепанобиоптатов костного мозга 34 пациентов с В-клеточными опухолями с плазмобластной морфологией, прошедших обследование и лечение в НМИЦ гематологии в 2018–2023 гг. Соотношение мужчины:женщины (м:ж) 2,1:1, медиана возраста — 55 лет (19–73 года). Группа исследования включала 19 пациентов с ПБЛ, м:ж 2,2:1, медиана возраста 47 лет (19–71 год); 10 пациентов с ПП, м:ж 1:1, медиана возраста 59 лет (44–72 года); 5 пациентов с ПЛ, медиана возраста — 63,3 года (40–71 год). Гистологическое и иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с антителами к MEF2B (Sigma-Aldrich; Anti-NFE2) проводилось на срезах с парафиновых блоков опухолевого субстрата и трепанобиоптатов костного мозга, учитывалась умеренная — интенсивная ядерная реакция в  $\geq 50\%$  опухолевых клеток.

**Результаты и обсуждение.** Мономорфная интенсивная — умеренная экспрессия MEF2B была обнаружена у 12 (63,2%)

пациентов с ПБЛ, притом у 3 (15,8%) пациентов отмечалась мономорфная интенсивная ядерная реакция в 90–100% опухолевых клеток. В группе больных ПП экспрессия MEF2B была обнаружена у 6 (60,0%) пациентов, но характеризовалась крайне гетерогенным характером ядерной реакции — от слабой до умеренной интенсивности. Среди больных ПЛ экспрессия MEF2B была выявлена в 1 (20,0%) случае в более 90% опухолевых клеток, носила гетерогенный характер: определялись участки с интенсивной ядерной реакцией и участки с умеренной ядерной реакцией в опухолевых клетках.

**Заключение.** При проведении дифференциальной диагностики В-клеточных опухолей с плазмобластной морфологией, помимо тщательного анализа всех доступных клинико-лабораторных и инструментальных данных, следует учитывать особенности иммунофенотипа новообразования. При иммуногистохимическом исследовании с антителами к MEF2B экспрессия обнаруживается примерно в равном числе случаев как при ПБЛ (63,2%), так и при ПП (60,0%), однако в клетках опухолевого субстрата ПБЛ чаще отмечается мономорфная интенсивная/умеренная, либо интенсивная ядерная реакция, в то время как при ПП и при ПЛ в позитивных случаях отмечается выраженная гетерогенность реакции, с интенсивностью от слабой до умеренной. Впервые описана экспрессия MEF2B при ПЛ. В данной группе пациентов частота обнаружения экспрессии MEF2B составила 20,0% случаев ПЛ.

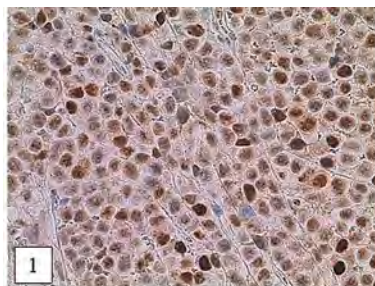


Рисунок 1. Экспрессия MEF2B (гетерогенная ядерная реакция) при плазмобластной плазмочитоме. MEF2B, x400

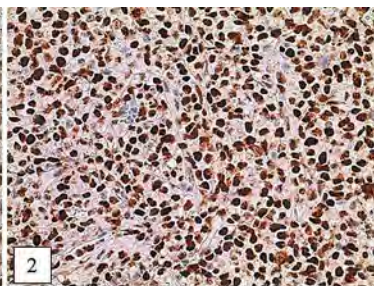


Рисунок 2. Экспрессия MEF2B (интенсивная ядерная реакция) при плазмобластной лимфоме. MEF2B, x400

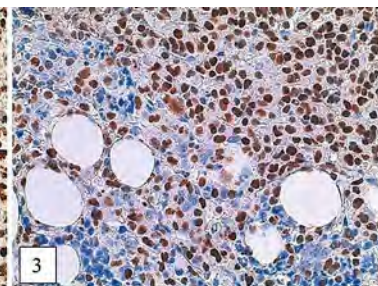


Рисунок 3. Экспрессия MEF2B (гетерогенная ядерная реакция) при плазмноклеточном лейкозе. MEF2B, x400

Миронова Д. А., Клясова Г. А., Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Паровичникова Е. Н.

## ПРОТИВОГРИБКОВАЯ ПРОФИЛАКТИКА В ПЕРИОД ДО ПРИЖИВЛЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Профилактика инвазивных микозов (ИМ) в период нейтропении у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является необходимой. Выделяют первичную и вторичную профилактику антимикотиками.

**Цель работы.** Оценить эффективность противогрибковой профилактики в период нейтропении у пациентов после первой и второй алло-ТГСК.

**Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты, находившиеся на лечении в НМИЦ гематологии (2018–2023 гг.) после первой и второй алло-ТГСК. Все пациенты были в одностенных палатах, оснащенных НЕРА-фильтрами. В период лейкопении (лейкоцитов менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) первичную профилактику проводили флуконазолом 400 мг/сут, при наличии остаточных изменений в легких, не связанных с ИМ, — вориконазолом 400 мг/сут, позаконазолом 600 мг/сут или эхинокандином (каспофунгин 50 мг/сут или микафунгин 50 мг/сут). Для вторичной профилактики назначали антимикотик — препарат излечения от перенесенного ИМ. В анализ по профилактике

не включено 10 пациентов, которым проводилось лечение инвазивного микоза на этапе кондиционирования.

**Результаты и обсуждение.** За анализируемый период было выполнено 471 первая алло-ТГСК и 61 повторная алло-ТГСК. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты не отличались по полу, возрасту и диагнозу. Трансплантации от гаплоидентичных доноров проводились чаще при повторных алло-ТГСК ( $p < 0,001$ ). В группе первичной профилактики ИМ пациентам на повторной алло-ТГСК чаще проводился режим кондиционирования пониженной интенсивности ( $p = 0,02$ ) с использованием стволовых клеток крови ( $p = 0,04$ ). Медиана длительности нейтропении была больше после повторных алло-ТГСК ( $p < 0,001$ ). В период нейтропении для первичной профилактики при первой алло-ТГСК преобладал флуконазол, при второй алло-ТГСК — эхинокандин. Для вторичной профилактики преобладало назначение вориконазола (таблица 2). После первой алло-ТГСК развилось 6 (1,4%) случаев ИМ, после второй алло-ТГСК — 3 (5,7%). Все ИМ после второй



Таблица 1. Характеристика реципиентов после алло-ТГСК

Показатель		Первичная профилактика		Вторичная профилактика	
		1-я алло-ТГСК Всего 431	2-я алло-ТГСК Всего 53	1-я алло-ТГСК Всего 34	2-я алло-ТГСК Всего 4
Пол	мужской	207 (48%)	25 (47%)	15 (44%)	4 (100%)
	женский	224 (52%)	28 (53%)	19 (56%)	0 (%)
Возраст, медиана		36 (17–65)	38 (19–57)	42 (19–59)	39 (23–58)
Диагноз	ОМЛ	175 (41%)	26 (49%)	21 (62%)	1 (25%)
	ОЛЛ	129 (30%)	12 (23%)	11 (32%)	3 (75%)
	МДС	56 (13%)	7 (13%)	1 (3%)	0
	АА	15 (3%)	0	1 (3%)	0
	Другие	56 (13%)	8 (15%)	0	0
Тип донора	Гапло	147 (34%)*	34 (64%)*	10 (29%)	3 (75%)
	Род. сов.	123 (29%)	3 (6%)	8 (24%)	0
	Нерод. сов.	112 (26%)	7 (13%)	7 (21%)	0
	Нерод. час. сов.	49 (11%)	9 (17%)	9 (26%)	1 (25%)
Режим кондиционирования	RIC	364 (84%)*	51 (96%)*	28 (82%)	3 (75%)
	MAC	67 (16%)	2 (4%)	6 (18%)	1 (25%)
Источник трансплантата	СКК	358 (83%)*	50 (94%)*	29 (85%)	4 (100%)
	КМ	73 (17%)	3 (6%)	5 (15%)	0
Длительность нейтропении		21 (3–199)*	60 (9–141)*	24,5 (9–90)	52,5 (11–73)
Восстановление лейкоцитов		да	403 (94%)*	38 (72%)*	3 (75%)
ex vivo TCR a/b деплеция		да	46 (11%)	4 (8%)	3 (9%)

\* $p<0,05$ ; Другие — хронический миелолейкоз, атипичный ХМЛ, хронический лимфолейкоз, первичный миелофиброз, ЛПЗ, множественная миелома, синдром Сезари, миелоидная саркома, грибовидный микоз; Гапло — гаплоидентичный, род. сов. — родственный совместимый, нерод. сов. — неродственный совместимый, нерод. час. сов. — неродственный частично совместимый донор; RIC — режим кондиционирования пониженной интенсивности, MAC — миелоаблативный режим кондиционирования; СКК — стволовые клетки крови, КМ — костный мозг.

алло-ТГСК развились у пациентов с несостоятельностью трансплантата. Медиана длительности лейкопении на момент развития ИМ составила 71 (69–68) день. Следует подчеркнуть, что среди всех пациентов, которым проводилась вторичная профилактика, отмечен лишь один случай рецидива инвазивного аспергиллеза легких (ИАЛ) у пациента с ОМЛ. ИАЛ развился на 90 день лейкопении на фоне вторичной профилактики вориконазолом.

**Закключение.** Отмечена эффективность проводимой противогрибковой профилактики. Зарегистрирована низкая частота ИМ в период нейтропении после первой алло-ТГСК. Доказана эффективность профилактики у больных с ИМ в анамнезе (1 случай). Более высокая частота ИМ отмечена после повторной алло-ТГСК. Необходимо дополнительное исследование у этой категории больных и, возможно, использование других антимикотиков для профилактики.

Таблица 2. Антимикотики, используемые для профилактики в период нейтропении

Препарат	Первичная профилактика		Вторичная профилактика	
	1-я алло-ТГСК Всего 431	2-я алло-ТГСК Всего 53	1-я алло-ТГСК Всего 34	2-я алло-ТГСК Всего 4
Флуконазол	406 (94%)*	15 (28%)*	0	0
Вориконазол	19 (4%)*	9 (17%)*	30 (88%)	4 (100%)
Позаконазол	1 (1%)	1 (2%)	1 (3%)	0
Изаваконазол	0	0	1 (3%)	0
Эхинокандин	5 (1%)*	28 (53%)*	2 (6%)	0
Развитие ИМ	6 (1,4%)	3 (5,7%)	1 (2,9%)	0

\* $p<0,05$ .

Михайлов Е. С., Доронин В. А., Кобзев Ю. Н., Птушкин В. В.

АМПЛИФИКАЦИЯ 1q КАК ФАКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ»

**Введение.** Амплификация региона длинного плеча первой хромосомы (1q amp) — одна из наиболее часто встречающихся генетических aberrаций у пациентов с множественной миеломой. Выявление данной хромосомной перестройки относит заболевание к группе высокого риска. В результате амплификации локуса 1q21 развивается гиперэкспрессия гена *CKS1B*, которая ассоциирована с развитием лекарственной устойчивости и агрессивным клиническим течением. В ряде исследований была продемонстрирована связь между результатами лечения и количеством копий 1q21. В прогностических шкалах, таких как mSMART, используется вариант с одной дополнительной копией 1q21 (1q gain). Влияние же большего количества копий 1q21 пока активно изучается.

**Цель работы.** Определить прогностическое значение 1q gain и 1q amp у пациентов с множественной миеломой.

**Материалы и методы.** В настоящее наблюдательное исследование включались пациенты с впервые выявленной множественной

миеломой, у которых в дебюте заболевания была выявлена 1q gain или 1q amp. Медиана возраста дебюта составила 67 лет (диапазон 38–82 года), 64% женщины. Всем пациентам до начала лечения выполнялось FISH-исследование с локус специфичными зондами для выявления 1q gain и других хромосомных aberrаций. Индукционная терапия проводилась бортезомиб-содержащими режимами. В качестве первичной конечной точки выбрана бессобытийная выживаемость (БСВ), определяемая как время от постановки диагноза до любого из следующих событий: прогрессии, или рецидива заболевания, или смерти субъекта по любой причине. Медиана времени наблюдения составила 6,2 месяца (1–102 месяца). Статистическая обработка данных проводилась путем анализа выживаемости по методу Каплана — Мейера. Для расчетов использовалось статистическое программное обеспечение GraphPad Prism, версия 9. Статистическую значимость различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывали с помощью лог-рангового теста, различия считались значимыми при  $p<0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В исследуемой популяции одна дополнительная копия 1q21 выявлена у 20 пациентов (40%), 1q amp обнаружена у 30 больных (60%). Две группы не отличались по полу, возрасту, индукционному режиму химиотерапии, а также частоте выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой линии. Медиана БСВ в общей группе составила 14,97 месяца. Увеличение копийности 1q21 было ассоциировано со снижением медианы БСВ почти в два раза. Так, в группе 1q gain медиана БСВ составила 25,63 месяца, в то время как у пациентов с 1q amp данный показатель составил 13,23 месяца ( $p=0,0378$ ,  $HR=1,94$  [0,91–4,14]). Пациенты, имеющие 1 дополнительную копию 1q21 достигли по меньшей мере частичного ответа на индукционную терапию в 55% случаев, а в группе 1q amp данный показатель составил 50%.

**Закключение.** Амплификация 1q21 является фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с множественной миеломой. Данная генетическая aberrация значимо ухудшает прогноз больных по сравнению с пациентами, у которых выявлена 1 дополнительная копия 1q21.

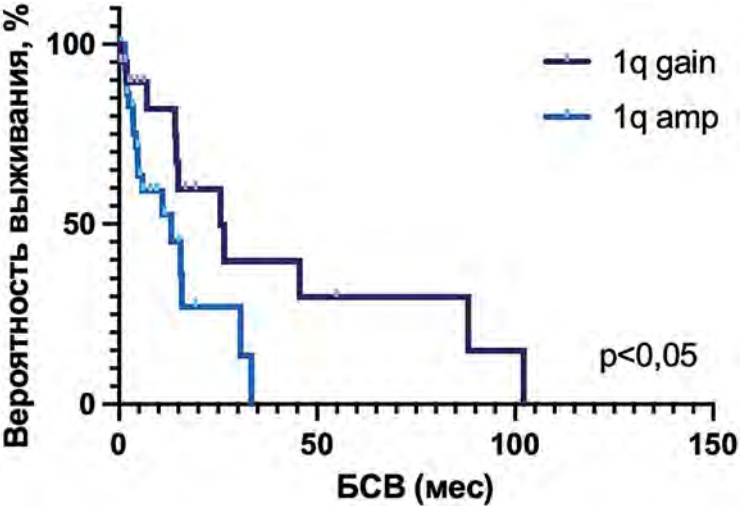


Рис.



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

## ФИНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПЕРВИЧНОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОФОСФАМИДА В КОМБИНАЦИИ С РУКСОЛИТИНИБОМ ИЛИ ИНГИБИТОРАМИ КАЛЬЦИНЕВРИНА С МИКОФЕНОЛАТОМ МОФЕТИЛОМ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» (РТСyRuxo)

<sup>1</sup>НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, <sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <sup>3</sup>ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», <sup>4</sup>НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлов» Минздрава России, <sup>5</sup>ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»

**Введение.** Посттрансплантационный циклофосфамид (ПТЦФ) — широко используемая профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при гаплоидентичных и неродственных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Основываясь на результатах исследования I/II фазы при миелофиброзе, выдвинута гипотеза, что сочетание ПТЦФ и русолиитиниба может иметь сопоставимую эффективность по контролю РТПХ и меньшую токсичность.

**Цель работы.** Сравнить два варианта профилактики РТПХ.

**Материалы и методы.** В рандомизированное исследование РТСyRuxo (CINC424ARU01T, clinicaltrials.gov, NCT04669210) включено 128 реципиентов ТГСК от неродственного и гаплоидентичного донора в ремиссии острых лейкозов. Пациенты были рандомизированы 1:1 в группы профилактики ПТЦФ с руksолиитинибом (ПТЦФРукс) и ПТЦФ с ингибиторами кальциневрина и ММФ (ПТЦФконтроль). Пациенты были стратифицированы по типу донора и риску заболевания. Группы были сбалансированы по всем клиническим параметрам (табл.).

**Результаты и обсуждение.** Медиана наблюдения составила 16 месяцев (диапазон 2–34). Не выявлено достоверных различий в частоте приживления трансплантата: 89% против 98%, медиана приживления 19 дней в обеих группах ( $p=0,56$ ). При анализе первичной конечной точки в тесте Фарингтона — Мэннинга подтверждена non-inferiority режима ПТЦФРукс по сравнению с режимом ПТЦФконтроль в эффективности профилактики острой РТПХ II–IV степени: 11,4% (95%ДИ 5,0–20,8%) против 19,7% (95%ДИ 11–30,1%) в контрольной, non-inferiority  $p=0,0031$ , superiority  $p=0,1932$ , рисунок 1А. Также подтверждены «не худшие» результаты профилактики хронической РТПХ средней и тяжелой степени: 24,8% (95%ДИ 14,7–36,3%) против 42,0% (95%ДИ 28,6–54,9%), non-inferiority  $p=0,0020$ , superiority  $p=0,1220$ , рис. 1Б. Кумулятивная частота безрецидивной летальности в группах ПТЦФРукс и ПТЦФконтроль составила 8,2% (95%ДИ 3,0–16,7%) против 23,5% (95%ДИ 11,637,7%),  $p=0,0964$ , а кумулятивная частота рецидивов — 18,3% (95%ДИ 9,3–29,8%) против 21,5% (95%ДИ 6,7–41,8%),  $p=0,3633$ , соответственно. Общая выживаемость составила 91,8% (95%ДИ 81,4–96,5%) и 72,4% (95%ДИ 55,6–83,7%),  $p=0,0451$  в группах ПТЦФРукс и ПТЦФконтроль соответственно, а бессобытийная — 73,5% (95%ДИ 59,8–83,2%) и 62,8%

(95%ДИ 44,9–76,4%),  $p=0,6922$ . Частота осложнений была сопоставима, за исключением меньшей вероятности реактивации ЦМВ (45% против 63%,  $p=0,0439$ ), большей вероятности мукозита 3 степени (50% против 29%,  $p=0,03$ ) и меньшей частотой тромботической микроангиопатии (0% против 8%,  $p=0,0319$ ) в группе ПТЦФРукс. Также отмечалась меньшая частота почечной токсичности 2 и более степени (0% против 8%,  $p=0,0296$ ) и некоторая тенденция к снижению общей частоты развития серьезных нежелательных явлений (27% против 42%,  $p=0,0756$ ).

**Заключение.** Исследование режима ПТЦФРукс достигло первичных конечных точек, при этом показав более благоприятный профиль токсичности. Анализ вторичных конечных точек выживаемости, летальности и частоты рецидивов планируется после окончания запланированного периода наблюдения.

Таблица. Сравнение характеристик групп

Параметр	ПТЦФ-такролимус-ММФ (N=66)	ПТЦФ-руксолиитиниб (N=62)	Значение p
Возраст, медиана	37 лет (19–66 лет)	34 лет (18–61 лет)	0,44
Острый миелоидный лейкоз	67%	66%	0,95
Острый лимфобластный лейкоз	33%	34%	
Неродственный донор	56%	60%	0,68
Гаплоидентичный донор	44%	40%	
Женщины	48%	53%	0,59
Мужчины	52%	47%	
Риск заболевания DRI 1	9%	6%	0,66
Риск заболевания DRI 2	85%	84%	
Риск заболевания DRI 3	6%	10%	
Ремиссия 1	70%	73%	0,24
Ремиссия 2	26%	27%	
Ремиссия 3	4%	0%	
Индекс коморбидности НТС-Cl 0	55%	47%	0,73
Индекс коморбидности НТС-Cl 1	31%	36%	
Индекс коморбидности НТС-Cl 2	10%	13%	
Индекс коморбидности НТС-Cl 3	4%	2%	
Индекс коморбидности НТС-Cl 4	0%	2%	
Стволовые клетки периферической крови	94%	92%	0,66
Костный мозг	6%	8%	
Доза бусульфана 8 мг/кг	15%	20%	0,81
Доза бусульфана 10 мг/кг	51%	49%	
Доза бусульфана 12 мг/кг	14%	16%	
Доза бусульфана 14 мг/кг	20%	15%	

Моор Ю. В.<sup>1</sup>, Поспелова Т. И.<sup>2</sup>, Голышкова О. С.<sup>1</sup>

## ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИС И ЕЕ ВЛИЯНИЯ НА ДИНАМИКУ И СТРУКТУРУ МЕДИЦИНСКИХ ОТВОДОВ

<sup>1</sup>ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови», <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Введение.** Реальное существование инфекционных рисков, связанных с переливанием компонентов крови, диктует высокие требования к обеспечению безопасности трансфузий. Однако не меньшего внимания требуют вопросы обеспечения безопасности и сохранения здоровья донора во время выполнения донорской функции.

**Цель работы.** Изучить динамику и структуру медицинских отводов доноров в ГБУЗ НСО НКЦК после внедрения медицинской информационной системы Новосибирской области (МИС) в процесс медицинского освидетельствования, как фактор обеспечения инфекционной безопасности компонентов крови и сохранения здоровья донора при выполнении донации.

**Материалы и методы.** На основании данных ежегодной статистической отчетности, базы данных НАИСТ изучена динамика и структура медицинских отводов потенциальных безвозмездных доноров крови и ее компонентов.

**Результаты и обсуждение.** В НКЦК за период 2017–2022 гг. зарегистрировано 179913 потенциальных доноров крови, из которых

сдали кровь 42114 первичных доноров и 112307 повторных доноров, 25492 чел. (14,17%) до донации не допущены. При проведении медобследования были использованы информация ЕДЦ НАИСТ и данные МИС. В изучаемом периоде основными причинами постоянных медицинских отводов (м/о) у доноров были: выявление маркеров гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ), наличие ГТИ в анамнезе, соматическая патология, внесенная в перечень абсолютных противопоказаний к донорству. Основные причины временных м/о: низкий уровень гемоглобина, вакцинация, соматическая патология, имеющая временные противопоказания к донорству. Из наложенных 25492 м/о абсолютными являлись 4659 (18,28%), относительными — 20833 (81,72%). В структуре доноров с м/о преобладали первичные доноры (71,1±7,9%). За период 2017–2019 гг. статистически достоверная разница в годовых показателях среди временных и постоянных м/о не выявлена (доля м/о 13,89±0,77%), однако в период 2020–2022 гг. количество накладываемых м/о возросло на 24,9% и составила 17,36±0,78%, что связано с внедрением МИС в процесс медицинского

освидетельствования. При анализе всех м/о выявлено, что по информации, содержащейся в МИС, дополнительно наложено 673 абсолютных и 4063 временных м/о. Статистически достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) абсолютные м/о накладывались регулярным донорам (62%, 405 человек из 673) с такими патологиями, как гипертоническая болезнь (54%), хронические заболевания в стадии декомпенсации (18%), бронхиальная астма (12%), эпилепсия (3%), злокачественные новообразования (3%). В структуре относительных медицинских отводов основными причинами отводов стали обострения хронических заболеваний (30%), оперативные вмешательства, удаление зуба (28%),

ОРВИ (24%), статистически достоверно чаще м/о накладывались также на регулярных доноров (75%, что составило 3047 человек из 4063).

**Заключение.** Выявленные особенности при использовании региональной МИС подтверждают актуальность вопросов совершенствования мед. освидетельствования, способствуют снижению риска нанесения вреда здоровью донору. Совместное использование ЕДЦ и МИС способствует более тщательному отбору доноров, своевременному наложению м/о, являются эффективными инструментами в рутинной практике врача трансфузиолога при допуске к донации.

Мотыко Е. В., Кириенко А. Н., Кустова Д. В., Герт Т. Н., Леппянен И. В., Успенская О. С., Карягина Е. В., Шуваев В. А., Волошин С. В., Сидоркевич С. В., Мартынкевич И. С.

## ИЗУЧЕНИЕ МУТАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ С *RUNX1::RUNX1T1* И *CBFB::MYH11* МЕТОДОМ NGS

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

**Введение.** Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) с участием основного связывающего фактора (CBF) составляют до 12–15% всех случаев ОМЛ и, несмотря на принадлежность по классификациям к группе благоприятного прогноза, имеют гетерогенное течение и примерно у 40% таких пациентов наблюдается рецидив.

**Цель работы.** Изучить молекулярно-генетический профиль пациентов CBF-ОМЛ с использованием метода высокопроизводительного секвенирования (NGS) и оценить влияние мутаций на прогноз.

**Материалы и методы.** Исследовано 46 больных CBF-ОМЛ. Двадцать четыре больных с *t(8;21)* и 22 пациента с *inv(16)*, медиана возраста составила 40 лет (18–60 лет). Пробы анализировали методом NGS на приборе MiSeq (Illumina) с использованием таргетной панели из 118 генов.

**Результаты и обсуждение.** У больных ОМЛ с *t(8;21)* обнаружены 60 мутаций, с *inv(16)* — 37 мутаций. Более 2 раз найдены мутации в 21 гене. Одну и более мутаций выявили у 95,8% больных с *t(8;21)* и 95,5% пациентов с *inv(16)*. В среднем у больных ОМЛ с *t(8;21)* находили значительно больше мутаций, чем у пациентов ОМЛ с *inv(16)* — 2,6

против 1,9 мутации, соответственно ( $p = 0,04$ ). У больных ОМЛ с *t(8;21)* мутированы 41 различных гена, с *inv(16)* — 19 генов содержали мутации. У 73% больных с *t(8;21)* были обнаружены дополнительные хромосомные перестройки — в основном потеря половой хромосомы ( $-X/-Y - 86\%$ ), *del(9q)* — у 2 б-х, +8 — у 1 б-ой; у 69% больных с *inv(16)* не было дополнительных хромосомных aberrаций, у остальных находили — +22, +8, *del(17q)*, *t(3;11)*. Мутации в RTK/RAS сигнальных путях были наиболее распространенными событиями при двух типах CBF-ОМЛ, с наибольшей частотой встречаемости в *NRAS+KRAS* (26,1%), *KIT* (19,6%) и *FLT3* (4,3%). Для больных ОМЛ с *t(8;21)* найдены мутации в генах эпигенетической регуляции *ASXL1* (16,7%) и *EZH2* (4,2%), метилирования ДНК — *DNMT3A* (4,2%), комплекса когезии — *RAD21* (8,3%) и *SMC3* (8,3%), *MGA* (16,7%), вовлеченный в сигнальный путь MYC, *SH2B3* (8,3%), *SETBP1* (8,3%), которые отсутствовали при ОМЛ с *inv(16)*. У пациентов с ОМЛ с *inv(16)* aberrации генов вовлеченных в модификацию хроматина были редкими событиями (в гене *ASXL1* — 0%), как и мутации относящихся к комплексу когезии, которые отсутствовали во всех случаях. У 45,7% пациентов с CBF-ОМЛ выявлены мутации в генах, активирующих сигнальные пути. Изучение прогностической значимости данных мутаций показало значимое увеличение риска возникновения рецидива у больных по сравнению с пациентами без мутаций (Ме 11,3, =14,2 мес. соответственно;  $p=0,046$ ). У больных с мутациями в гене *KIT* безрецидивная выживаемость была значимо хуже, чем у больных без мутации ( $p=0,031$ ).

**Заключение.** Пациенты с ОМЛ с *RUNX1::RUNX1T1* и *CBFB::MYH11* имеют гетерогенный молекулярно-генетический профиль. Мутации в генах *N/KRAS*, *KIT* и *FLT3* наиболее часто встречаются при CBF-ОМЛ и неблагоприятно влияют на безрецидивную выживаемость. Использование NGS позволяет изучить мутационный профиль больных CBF-ОМЛ и является важным методом стратификации на прогностические группы риска и поиска новых мишеней для эффективной таргетной терапии.

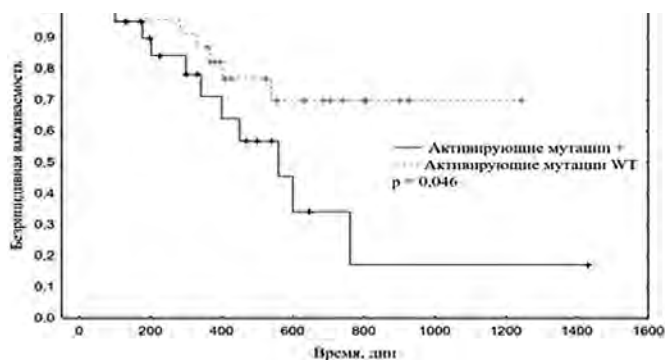


Рис.

Немченко И.С., Цыба Н. Н., Туркина А. Г., Чельшева Е. Ю., Меликян А. Л., Ковригина А. М., Обухова Т. Н.

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕДКИХ МИЕЛОИДНЫХ/ЛИМФОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ С ПЕРЕСТРОЙКОЙ ГЕНА *PDGFRB*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Клональная природа гиперэозинофильных состояний подтверждается примерно в 10% случаев, большинство из которых — 70% — представлены перестройкой гена *PDGFRA*. Перестройка гена *PDGFRB* обнаруживается у 15% пациентов. Сочетание аномалий обоих генов не описано. Известно более 30 генов-партнеров *PDGFRB*. Наиболее часто выявляется транслокация *t(5;12)(q31-33;p13)* с образованием слитного гена *ETV6::PDGFRB*. При *PDGFRA*- и *PDGFRB*-позитивных новообразованиях ожидается высокая чувствительность к таргетной терапии иматинибом (ИМ).

**Цель работы.** Обобщить данные диагностики и лечения пациентов с *PDGFRB*-позитивными новообразованиями.

**Материалы и методы.** Обследованы 126 пациентов с гиперэозинофилией, у которых была исключена перестройка гена *PDGFRA*.

Перестройка гена *PDGFRB* определялась двумя методами: до 2014 года у 85 пациентов выполнена качественная обратнотранскрип-тазная полимеразная цепная реакция (ОТ-ПЦР) для выявления транскрипта *ETV6::PDGFRB*; с 2014 года у 41 пациента методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) определялась перестройка гена *PDGFRB/5q31-33*. Среднее время до молекулярного подтверждения диагноза составило 12 месяцев (мес) (2–264).

**Результаты и обсуждение.** Аномалия гена *PDGFRB* обнаружена в 9 случаях: 6/41 (14,3%) методом FISH, 3/85 (3,5%) методом ОТ-ПЦР. У 7 из 9 пациентов выполнено стандартное цитогенетическое исследование костного мозга. Аномалии 5q31–33 выявлены в 5 случаях; в 2 aberrация хромосомы 5 была цитогенетически скрытой. Средний возраст на момент постановки диагноза составлял 46 лет (17–59), муж:жен=7:2.

Восемь пациентов получали терапию ИМ 400 мг в сутки, один — 100 мг в сутки в течение 4 лет из-за поздней диагностики. Полный гематологический ответ (ПГО) достигнут у 5 пациентов (62,5%). Из них у 3/3 пациентов получен полный цитогенетический ответ (ПЦО) после 3 мес лечения ИМ. Молекулярный ответ (МО) получен у 3/4 (75%) пациентов через 6, 9 и 60 мес. приема ИМ. В последнем случае МО не был достигнут через 48 мес на дозе ИМ 100 мг/сутки; после увеличения дозы до 400 мг/сутки МО достигнут через 9 мес. Средняя продолжительность приема ИМ — 25 мес (2–105). Период наблюдения за пациентами с ПГО на фоне приема ИМ — 48 мес (18–105).

Нестерова Е. С., Звонков Е. Е., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Мангасарова Я. К., Магомедова А. У., Смольянинова А. К., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ 362 БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ: 24-ЛЕТНИЙ ОПЫТ НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Фолликулярная лимфома характеризуется в большинстве случаев индолентным течением. У 20% больных наблюдается агрессивное течение опухоли подобно ДВКЛ. В тоже время у каждого пятого пациента среди индолентных случаев после 1 линии терапии достигается короткая ремиссия с последующими множественными рецидивами. Опубликованы единичные сообщения, указывающие на патогенетические различия групп  $t(14;18)$ –ФЛ и  $t(14;18)$ +ФЛ, которые лежат в основе гетерогенности ФЛ.

**Цель работы.** Определить влияние  $t(14;18)$  на прогноз ФЛ и оценить эффективность применяемых протоколов лечения в терапии в сравниваемых группах ( $t(14;18)$ +/-), провести анализ случаев неэффективности лечения.

**Материалы и методы.** В ретроспективно-проспективное исследование, проведенное с 2001 г. по 2022 г. в НМИЦ гематологии включено 362 больных с впервые диагностированной ФЛ 1-3А ц.т. Стратификацию всех случаев на группы риска проводили

**Заключение.** Многолетний опыт диагностики редких *PDGFRB*-положительных новообразований показывает, что FISH является оптимальным методом выявления перестроек гена *PDGFRB*, и его следует проводить у пациентов с гиперэозинофилией, негативной по перестройке гена *PDGFRA*. Эффективность терапии ИМ при *PDGFRB*-положительных новообразованиях в каждом случае индивидуальна, и, возможно, частично определяется геном-партнером *PDGFRB*. Доза ИМ должна составлять 400 мг в сутки. В случаях недостаточной эффективности ИМ следует обсудить возможность аллогенной трансплантации стволовых клеток.

Группа без ЦГ анализа ( $n=97/362$  (27%)) из анализа исключена. В группе  $t(14;18)$  ФЛ достоверно чаще встречались такие неблагоприятные факторы как: 3А цитологический тип ( $p = 0,003$ ),  $Ki67 > 35\%$  ( $p=0,001$ ), высокий риск по PPI3 ( $p = 0,008$ ). Распределение пациентов на группы риска по FLIPI не выявило различий между группами ( $p=0,84$ ).

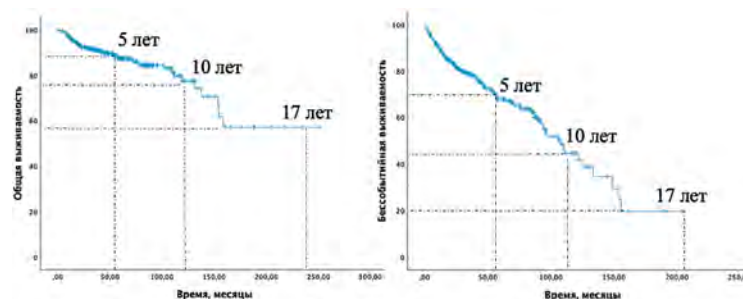


Рис. 1. ОБ и БСВ больных ФЛ ( $n=362$ )

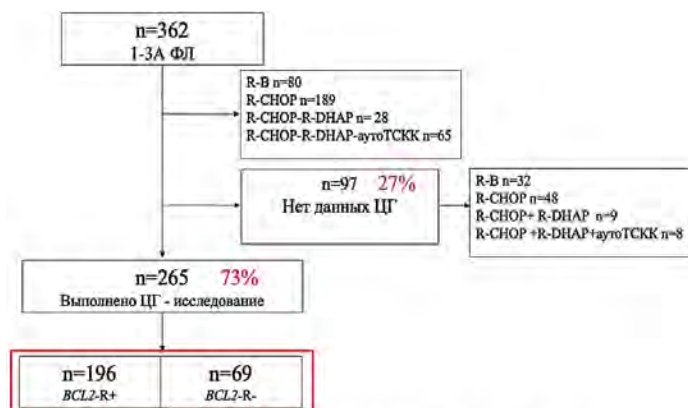


Рис. 2. Количество больных, включенных в анализ

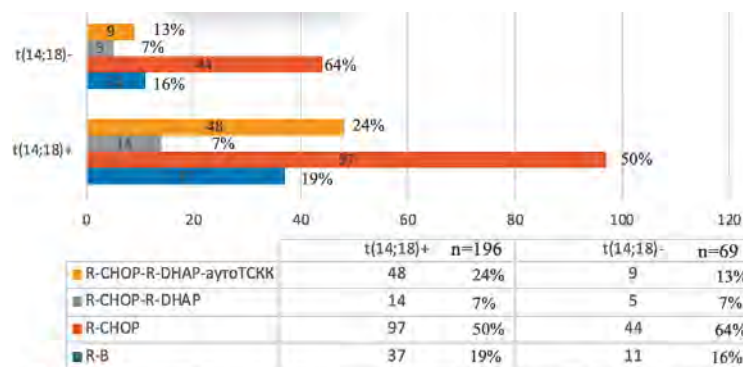


Рис. 3. Распределение терапии в двух группах  $t(14;18)$ +/- ФЛ

с использованием FLIPI и PPI3 (Personalized Predictive Index). Цитогенетическое исследование выполнено в 265/362 (73%) случаях. Транслокацию  $t(14;18)$  определяли методом СЦИ или FISH.

**Результаты и обсуждение.** Пятилетняя, 10-летняя и 17-летняя ОБ 362 больных ФЛ составила 88, 76 и 58% соответственно. Пятилетняя, 10-летняя и 17-летняя БСВ 362 больных ФЛ составила 68, 45 и 20% соответственно. Медиана наблюдения 92 (1–251) месяца. С учетом проведенного ЦГ анализа были сформированы две группы больных: с наличием  $t(14;18)$  ( $n=196/362$  (54%)) и отсутствием  $t(14;18)$  ( $n=69/362$  (19%)).

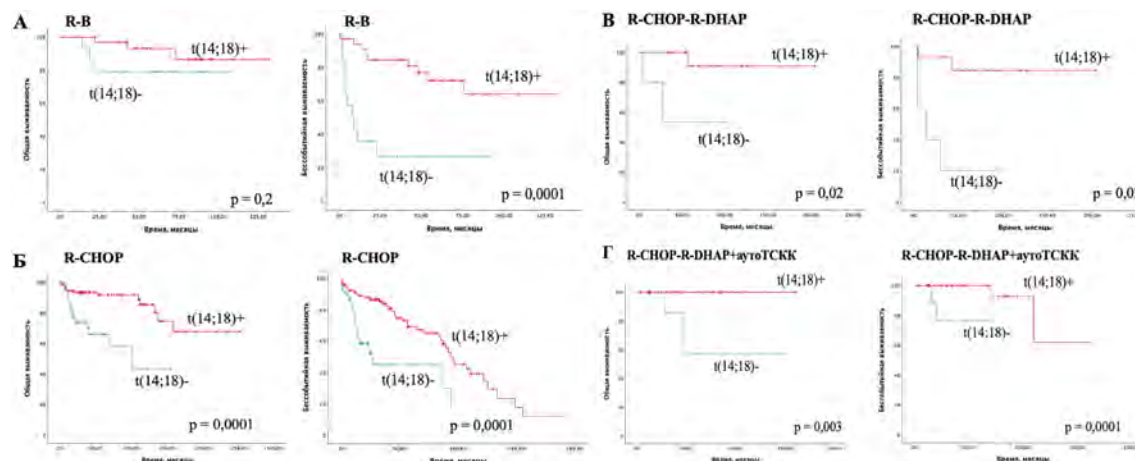


Рис. 4. ОБ и БСВ больных в группах  $t(14;18)$ + ФЛ на различных протоколах терапии: А – схема R-B, Б – R-CHOP, В – R-CHOP-R-DHAP, Г – R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК



Поражение костного мозга встречалось достоверно чаще при t(14;18)+ ФЛ, чем при t(14;18)— ФЛ ( $p=0,002$ ). В группе t(14;18)+ ФЛ 2-летняя ОВ на терапии R-B составила 100% ( $p=0,2$ ), на R-CHOP — 93% ( $p=0,0001$ ), на R-CHOP-R-DHAP — 100% ( $p=0,02$ ), на R-CHOP-R-DHAP-ауто-ТСКК — 100% (0,003). Двухлетняя БСВ на терапии R-B составила 85% ( $p=0,0001$ ), на R-CHOP — 87% ( $p=0,0001$ ), на R-CHOP-R-DHAP — 90% ( $p=0,02$ ), на R-CHOP-R-DHAP-ауто-ТСКК — 100% ( $p=0,0001$ ). В группе t(14;18)— ФЛ результаты оказались существенно ниже: двухлетняя ОВ на терапии по схеме R-B составила 80% ( $p=0,2$ ), на R-CHOP — 80% ( $p=0,0001$ ), на RCHOP-R-DHAP — 55% ( $p=0,02$ ), на R-CHOP-R-DHAP-ауто-ТСКК — 85% ( $p=0,003$ ). Двухлетняя БСВ на терапии R-B составила 48% ( $p=0,0001$ ), на R-CHOP — 60% ( $p=0,0001$ ), на R-CHOP-R-DHAP — 40% ( $p=0,02$ ), на R-CHOP-R-DHAP-ауто-ТСКК — 75% ( $p=0,0001$ ).

**Заключение.** ФЛ с t(14;18)+ является наиболее благоприятным вариантом ФЛ по сравнению с t(14;18)— ФЛ, при котором оправдан риск-адаптированный подход к терапии. ФЛ с отсутствием t(14;18) - прогностически неблагоприятный вариант ФЛ, при котором у 48–60% больных развиваются ранние рецидивы/прогрессии на стандартных схемах лечения. У 30% больных при применении высокодозной терапии +/-ауто-ТСКК продолжают случаться ранние рецидивы/прогрессии, что диктует необходимость принципиально новых подходов к терапии.

Обухова Т. Н., Соловьев М. В., Соловьева М. В., Грибанова Е. О., Чабаяева Ю. А., Ершов А. А., Сейдалиева К. Р., Галкина Н. Л., Мамаева Е. А., Рехтина И. Г., Гальцева И. В., Куликов С. М., Менделеева Л. П.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК У БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Показатели выживаемости больных множественной миеломой (ММ) из группы высокого цитогенетического риска по-прежнему остаются крайне низкими. FISH является наиболее широкодоступным и принятым в клинической практике методом стратификации риска при ММ. Однако определение параметров, характеризующих высокий риск, остается спорным. В международных системах стадирования (R-ISS, R2-ISS) и стратификацию риска mSMART включены различные цитогенетические нарушения;

по результатам одноцентровых исследований факторами высокого риска рассматриваются и другие аномалии; не существует формального определения ММ сверхвысокого риска.

**Цель работы.** Оценить показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) у больных впервые диагностированной ММ с целью определения цитогенетических факторов высокого и сверхвысокого риска.

**Материалы и методы.** В исследование включены 506 больных (Ме возраста 58 (28–83) лет), которым за период с декабря 2013 по июнь 2023 г. в НМИЦ гематологии установлен диагноз ММ и проведено лечение. Всем больным до начала лечения выполнено FISH-исследование CD138+ клеток костного мозга для выявления t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(14;20), t(6;14), множественных трисомий, del13q, del17p/TP53, amplq21, del1p32/CDKN2C, t8q24/MYC. Увеличение копийности локуса 1q21 разделяли на дупликацию (dup, 3 копии) и амплификацию (amp, 4 и более копий). Индукционная терапия проводилась бортезомиб-содержащими курсами, ауто-ТГСК выполнена 172 больным (34%). Ме наблюдения — 25 мес.

**Результаты и обсуждение.** По результатам однофакторного анализа показателей ОВ и ВБП обнаружены статистически достоверные факторы высокого риска (рис. 1), которые далее были включены в многофакторный анализ. По результатам многофакторного анализа определены независимые факторы высокого риска: для ОВ — t(4;14) (OR=1,72 (0,962-97), del17p/TP53 (OR=2,08 (0,90–2,87),  $p=0,002$ ), amplq21 (OR=2,69 (1,19–4,03),  $p=0,0006$ ), del1p32 (OR=1,69 (0,99–2,70),  $p=0,04$ ) и t8q24/MYC (OR=2,05 (1,14–3,45),  $p=0,011$ ); для ВБП — t(4;14) (OR=1,45 (1,42–14,78), t(14;20) (OR=4,59 (1,42–14,78),  $p=0,01$ ), del17p/TP53 (OR=1,67 (1,15–2,37),  $p=0,0051$ ), amplq21 (OR=2,05 (1,42–2,86),  $p<0,0001$ ), del1p32 (OR=1,69 (0,99–2,70),  $p=0,04$ ) и t8q24/MYC (OR=1,430 (0,97–2,04),  $p=0,058$ ). В зависимости от количества факторов высокого риска, определенных при многофакторном анализе, были сформированы 3 группы: стандартного ( $n=285$ , 64%), высокого, 1 аномалия ( $n=127$ , 29%) и сверхвысокого риска, 2 и более аномалий ( $n=33$ ,

Таблица 1. Характеристика групп t(14;18)+/- ФЛ

Параметры	t(14;18)+ n=196	t(14;18)- n=69	p
ж/м	106/196 (54%): 90/196 (46%)	41/69 (59%): 28/69 (41%)	
Медиана возраста (годы)	52 (30–80)	53 (32–81)	0,87
1–2 ц. тип	136/196 (69%)	23/69 (33%)	0,008
3А ц. тип	60/168 (31%)	46/69 (67%)	0,003
Bulky	99/196 (51%)	25/69 (36%)	0,32
Стадия по Ann Arbor III–IV	173/196 (88%)	60/69 (87%)	0,96
ЛДГ выше нормальных значений	59/196 (30%)	29/69 (42%)	0,34
Поражение к/м+	126/196 (64%)	24/69 (35%)	0,002
Короткий анамнез (менее 7 мес.)	101/196 (52%)	40/69 (58%)	0,59
Ki67 >35%	47/196 (24%)	44/69 (64%)	0,001
B-симптомы+	116/196 (59%)	38/69 (55%)	0,94
PPI3 высокий риск	42/196 (21%)	40/69 (58%)	0,008
FLPI1 высокий риск	110/196 (56%)	41/69 (59%)	0,84

Примечание: ж/м — соотношения женщины : мужчины, ц. тип — цитологический тип, к/м — костный мозг, ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Рис. 1. Результаты однофакторного анализа.

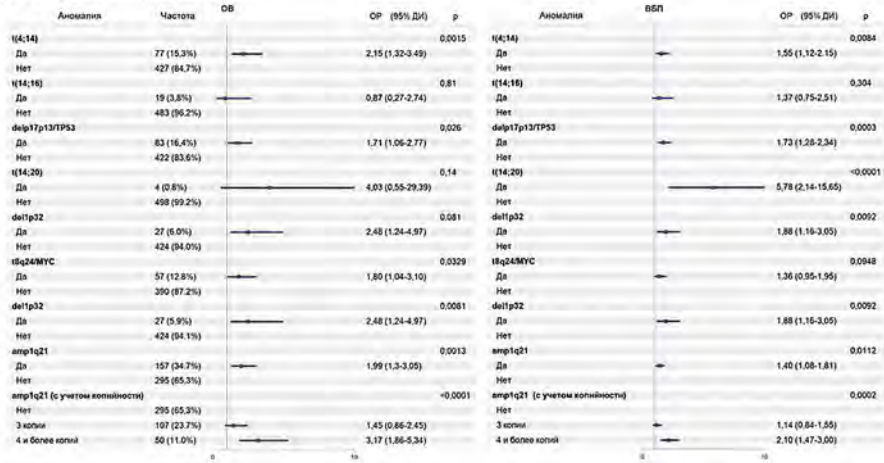
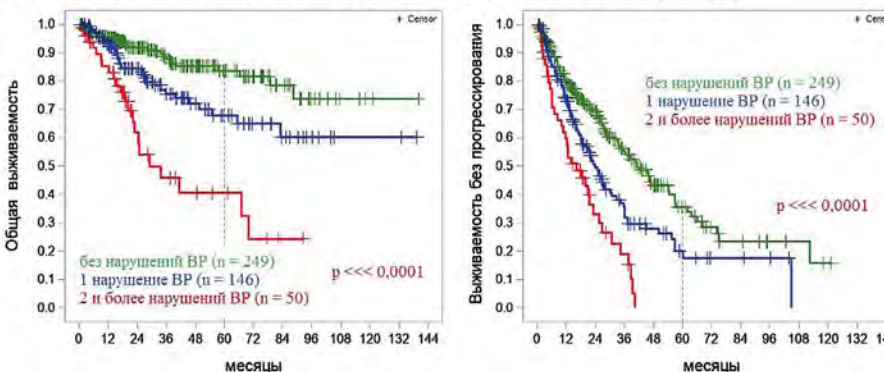


Рис. 2. ОВ и ВБП в зависимости от количества цитогенетических аномалий высокого риска (ВР)



7%). При сопоставлении показателей ОВ и ВБП получены достоверные различия в группах стандартного, высокого и сверхвысокого риска (рис. 2). Для ОВ в группе высокого риска  $OR=2,00$  (1,21–3,31), в группе сверхвысокого риска  $OR=5,15$  (2,94–8,99); для ВБП в группе высокого риска  $OR=1,62$  (1,22–2,15), в группе сверхвысокого риска  $OR=2,93$  (2,00–4,29).

Оганнисян А. А., Дудина Г. А., Мабудзаде Ч. К.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ NHL-BFM-90 И R-СНОЕР У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМой БЕРКИТТА

МКНЦ им. А.С. Логинова

**Введение.** Больные ВИЧ-инфекцией имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований по сравнению с общей популяцией. Ожидаемая продолжительность жизни пациента, получающего антиретровирусную терапию (АРТ) с ВИЧ-инфекцией, в настоящее время составляет от 60 до 75 лет, но она во многом зависит от количества CD4-позитивных клеток при постановке диагноза ВИЧ, комплаентности пациента. В настоящее время риск заболевания неходжкинской лимфомой при ВИЧ-инфекции, не смотря на применение персонализированной высокоспецифичной АРТ, сохраняется в 11–200 раз выше, чем у иммунонекомпрометированных пациентов. К 75 годам кумулятивная заболеваемость НХЛ у ВИЧ-инфицированных больных составляет 4,4% по сравнению с 0,01% у не инфицированных ВИЧ. Хроническая активация в сочетании с иммортализацией клеток, вызванной вирусом Эпштейн-Барра и нарушенной регуляцией местной иммунной среды, приводящие к инвертированному соотношению CD4:CD8 — фенотипу иммунного риска, связанному с измененной иммунной функцией и хроническим воспалением, в значительной степени способствуют специфике возникновения лимфом. Показатели ВИЧ-инфекции — низкий уровень CD4<sup>+</sup> и высокой вирусной нагрузки (ВН) являются негативными факторами, при проведении программной химиотерапии ВИЧ-ассоциированных лимфом. Лимфома Беркитта (ЛБ) является одним из наиболее частых лимфопролиферативных ВИЧ-ассоциированных заболеваний с более неблагоприятным прогнозом по сравнению с диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

**Цель работы.** Сравнение токсичности и эффективности протоколов NHL BFM-90 и RCHOEP в лечении ЛБ у ВИЧ-инфицированных пациентов за период с 2012 по 2022 год.

**Заключение.** По результатам нашего исследования наличие аномалий t(4;14), t(14;20), del17p/TP53, amplq21 (4 и более копий), del1p32/CDKN2C и t8q24/MYC являются независимыми факторами высокого риска ММ. Сочетанное выявление двух и более факторов высокого риска позволяет стратифицировать больных ММ в группу сверхвысокого риска для поиска оптимальной стратегии лечения.

**Материалы и методы.** За период с 2012 по 2022 г. в гематологическом отделении ГБУЗ МКНЦ им. Логинова ДЗМ всего проанализированы результаты лечения 32 ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомой Беркитта (ЛБ). 1-я группа пациентов (с программой RCHOEP не менее 4 курсов) — 18 пациентов, 2 группа — (с высокодозной ХТ по протоколу NHLBFM-90) — 14 пациентов. Медиана возраста: 33 года и 28 лет соответственно.

**Результаты и обсуждение.** 3-летняя общая выживаемость (ОВ) для программы R-СНОЕР составили 46%, для программы NHL BFM-90 — 72%. Вследствие токсичности, развития бактериальных и грибковых осложнений с поражением легочной ткани, желудочно-кишечного тракта в первой группе межкурсовые интервалы удлинялись максимально до 42 дней. Во второй группе до 56 дней. Количество пациентов с полностью реализованной программой лечения (6 курсов RCHOEP) составило 8 человек. С программой NHL BFM-90 — 10 пациентов. Назначение последующей линии терапии в 1-й группе было обусловлено первичной резистентностью в 100% случаев. Во второй группе: 2 пациента первичная резистентность, 2 пациента прогрессирование ВИЧ-инфекции. Количество осложнений тяжелой степени не коррелировало с выбором варианта лечения, но находилось в прямой зависимости от длительности ВИЧ-инфицирования, уровня CD4<sup>+</sup> лимфоцитов и вирусной нагрузки.

**Заключение.** В лечении ЛБ у ВИЧ-инфицированных пациентов высокодозная химиотерапия по программе NHL BFM-90 имеет преимущество по ОВ с контролируемой токсичностью по сравнению с менее токсичной ХТ по программе R-СНОЕР.

Пермикин Ж. В., Вержбицкая Т. Ю., Цаур Г. А.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРИСУТСТВИЯ ETV6::RUNX-1 ПОДОБНОГО ПРОФИЛЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИГЕНОВ CD27 И CD44 У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ИЗ В-ЛИНЕЙНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

ГАУЗ СО ОДКБ

**Введение.** Иммунофенотип опухолевых клеток у пациентов с наличием транслокации t(12;21)/(p13;q22), ведущей к образованию химерного гена ETV6::RUNX1, характеризуется наличием экспрессии антигена CD27 и сниженной, либо отсутствующей, экспрессией антигена CD44. Ранее было показано, что наличие специфического для транслокации t(12;21)/(p13;q22) иммунофенотипа CD27+CD44- при отсутствии самой транслокации t(12;21)/(p13;q22), может быть ассоциировано с новой молекулярно-генетической подгруппой ВП-ОЛЛ — ОЛЛ с ETV6::RUNX1-подобным профилем экспрессии генов. Данная молекулярно-генетическая подгруппа была представлена в классификации всемирной организации здравоохранения в 2022 году. Она встречается менее, чем в 1% случаев ВП-ОЛЛ у детей, и для ее выявления необходимо применение высокотехнологичных методов исследования, таких как транскриптомное или экзомное секвенирование. Ввиду низкой распространенности и высокой стоимости исследования, необходима оптимизация алгоритма последовательного применения диагностических технологий для выявления данной молекулярно-генетической подгруппы.

**Цель работы.** Определить возможность прогнозирования присутствия ETV6::RUNX1-подобного профиля экспрессии генов с применением антигенов CD27 и CD44 при ВП-ОЛЛ у детей.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на базе ГАУЗ СО ОДКБ г. Екатеринбурга за период с 2021 по 2022 г. Проанализирован материал от 437 пациентов с ВП-ОЛЛ в возрасте от 1 до 18 лет. Процентное количество CD27 и CD44 позитивных опухолевых клеток, а также средняя интенсивность флуоресценции (MFI) были сопоставлены с результатами молекулярно-генетических методов исследования. Оптимизация порогового уровня для определения позитивной экспрессии антигенов CD27 и CD44 была проведена с помощью ROC-анализа.

**Результаты и обсуждение.** Было доказано, что сочетание позитивной экспрессии CD27 и сниженной, либо отсутствующей экспрессии CD44, при отсутствии транслокации t(12;21)/(p13;q22), ассоциировано с ETV6::RUNX1-подобным профилем экспрессии генов. Сочетание позитивной экспрессии CD27 и сниженной, или отсутствующей экспрессии CD44 позволило выделить из 437 пациентов 14 кандидатов на прицельный поиск ETV6::RUNX1-подобного профиля экспрессии генов. Среди 14 кандидатов было обнаружено 3 случая с перестройками гена ETV6: ETV6::UBN2, ETV6::DDX47, делеция ETV6 и 1 пациент с перестройкой IKZF1: IKZF1::TBRG, что позволило отнести данных пациентов в группу с ETV6::RUNX1-подобным профилем экспрессии генов. Интересной находкой оказалось то, что среди 14 пациентов, обследованных методом секвенирования нового поколения, помимо 4 случаев ETV6::RUNX1-подобного ОЛЛ, было обнаружено

2 случая с перестройками *CRLF2::P2RY8*, 1 случай *CRLF2::IGH*, 1 случай *PIK3AP1::JAK2*, 1 случай *EBF1::PDGFRB*, 1 случай *SSBP2::CSF1R*, что характерно для иной молекулярно-генетической группы ВП-ОЛЛ — *BCR::ABL1*-подобный ОЛЛ.

**Заключение.** Использование сочетания антигенов CD27 и CD44 позволило с высокой диагностической эффективностью прогнозировать присутствие *ETV6::RUNX1*-подобного профиля экспрессии генов при ВП-ОЛЛ у детей методом проточной цитометрии.

Петрова А. Н., Шухов О. А., Чельшева Е. Ю., Немченко И. С., Быкова А. В., Кузьмина Е. А., Гурьянова М. А., Кохно А. В., Туркина А. Г.

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОЗДНИХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ РЕЦИДИВОВ У БОЛЬНЫХ ХМЛ ПОСЛЕ ОТМЕНЫ ТЕРАПИИ ИТК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Поздние рецидивы у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) составляют 10–12%. Значимым фактором, влияющим на вероятность развития ранних молекулярных рецидивов, является предшествующая длительность терапии ИТК. Поиск доступных факторов развития поздних рецидивов является важной задачей для внедрения опции наблюдения в ремиссии без лечения (РБЛ) в клинической практике.

**Цель работы.** Представить факторы развития поздних молекулярных рецидивов после отмены терапии ИТК у больных ХМЛ в исследовании RU-SKI.

**Материалы и методы.** В исследование RU-SKI включено 98 больных ХМЛ с длительностью терапии любыми ИТК ≥3 лет, с глубоким молекулярным ответом (МО, *BCR-ABL* ≤0,01% IS) длительностью ≥2 лет. Критерием молекулярного рецидива и показанием

Таблица. Характеристики пациентов, включенных в исследование факторов поздних рецидивов после отмены ИТК

Всего больных, n (%)	56 (100)
Возраст на момент отмены ИТК, Ме (диапазон), годы	44 (24–80)
Пол: мужчины : женщины, n (%)	28 (50):28 (50)
Длительность терапии ИТК на момент отмены, Ме (диапазон), годы	8,8 (3–16,2)
ИТК перед прекращением лечения:	
Иматиниб, n (%)	38 (68)
ИТК 2 в 1-й линии, n (%)	8 (14)
ИТК 2 во 2-й линии, n (%)	10 (18)
Глубина молекулярного ответа в течение первых 6 месяцев после отмены ИТК (макс. уровень <i>BCR::ABL1</i> %, IS):	
МО5 (неопределяемый), n (%)	23 (41)
МО4,5, n (%)	11 (20)
МО4, n (%)	10 (18)
МО3 (БМО), n (%)	12 (21)

к возобновлению лечения являлась потеря большого молекулярного ответа (БМО, *BCR-ABL* >0,1%IS). Поздним молекулярным рецидивом считали потерю БМО на сроке более 6 месяцев (мес.) после прекращения лечения. В качестве точки отсчета для анализа выживаемости без потери БМО и оценки кумулятивной частоты событий (CIF) использовали 6 мес. после окончания приема ИТК (6-месячный ленд-марк). Многофакторный анализ проводили методом Кокса.

**Результаты и обсуждение.** Характеристика пациентов представлена в табл. Пятьдесят семь процентов (56 из 98) пациентов сохраняли БМО к 6 месяцу наблюдения после отмены и были включены в анализ. У 8 (14%) из них впоследствии произошла потеря БМО на сроках от 8 до 47 мес после отмены, и они вернулись к терапии тем же ИТК, что и до отмены. У 48 (86%) сохранялась РБЛ. При медиане наблюдения без терапии 48 мес (2–73 мес) от даты 6-месячного ленд-марка, выживаемость без потери БМО составила 92% (ДИ 86–99%), 89% (ДИ 8197%) и 84% (ДИ 73–94%) к 12, 36 и 60 мес. наблюдения соответственно (рис. 1). Не выявлено различий по вероятности развития поздних молекулярных рецидивов в зависимости от предшествующей длительности терапии ИТК. В группе больных, получавших терапию ИТК2 во 2 линию на момент отмены (n=10) по сравнению с группой пациентов, получавших терапию 1 линии (иматиниб и ИТК2, n=46), вероятность развития поздних молекулярных рецидивов составила 47% против 9% (p=0,019). Далее проведен анализ в зависимости от максимального уровня *BCR::ABL1* в течение первых 6 мес после отмены. Пациентов с МО4, МО4,5 и МО5 объединили в 1-ю группу (МО4 и глубже, n=44) и сравнили с группой пациентов с МО3 (потерей МО4, n=12). В группе пациентов с потерей МО4 выявлена более высокая вероятность развития поздних молекулярных рецидивов: 50% против 7% у больных с уровнем МО4 и глубже (p<0,0001) (рис. 2). При многофакторном анализе значимым фактором оказалась только глубина ответа в первые 6 мес после отмены.

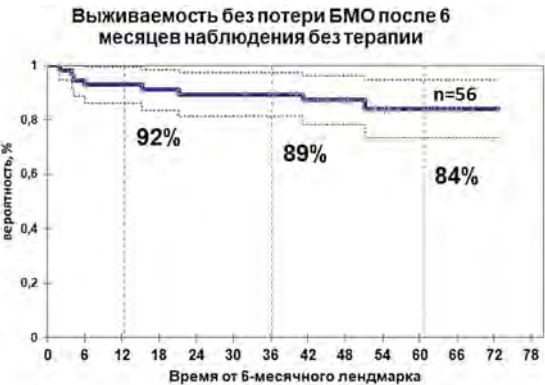


Рисунок 1. Выживаемость без потери БМО у 56 больных, сохранявших ремиссию без лечения в первые 6 месяцев после отмены



Рисунок 2. Вероятность поздних молекулярных рецидивов у больных с МО3 и МО4 в первые 6 месяцев после отмены

Для оценки влияния фактора линии терапии на вероятность развития поздних рецидивов требуется большее число наблюдений.

**Заключение.** Поздний молекулярный рецидив произошел у 14% больных. Определяющим прогностическим фактором развития поздних молекулярных рецидивов является потеря глубокого МО4 в течение первых 6 мес наблюдения без терапии. Интересно отметить, что длительность терапии до отмены ИТК не влияет на вероятность развития поздних рецидивов.

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

ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ У ВОЗРАСТНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ГЕМОСТАЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Переломы проксимальной области бедренной кости у пожилых пациентов могут возникать даже в случае незначительной травмирующей силы. Это чаще всего связано с наличием возрастных изменений в костях, остеопороза. П/о подготовка таких пациентов имеет свои особенности и трудности, такие как:

компенсация возможных сердечно сосудистых патологий, диабет, возрастная энцефалопатия и т.д. Эти пациенты дольше находятся в стационаре в п/о периоде, нуждаются в длительной реабилитации. Хирургическое лечение имеет свои особенности и технические трудности. Трудности удлиняют оперативное вмешательство, а значит



и интраоперационную кровопотерю, имбибицию ткани и кровопотери по дренажам.

**Цель работы.** У данной группы пациентов многократно возрастают послеоперационные инфекционные осложнения. В первый месяц п/о периода риск летальных осложнений возрастает в 15 раз, в течение 2 месяца в 7–10 раз. Высокий риск летальности остается весь первый год после проведенной артропластики.

**Материалы и методы.** Приведем клинический случай из нашей практики. Пациентка М., 99 лет, поступила в отделение с диагнозом закрытый перелом шейки правой бедренной кости со смещением отломков. Из анамнеза известно, что в быту упала с высоты собственного роста на правый бок. Длительно беспокоили боли в этом же суставе, по поводу чего постоянно получала НВПС. По этому поводу у пациентки развилась лекарственная тромбоцитопения-уровень тромбоцитов менее  $130 \times 10^9/\text{л}$ . Объективный статус: При поступлении состояние пациентки тяжелое; температура тела 36,6 гр.; дыхание везикулярное, симметричное, хрипов не выслушивалось; ЧДД 14–16 в минуту; пульс 65–75 ударов в минуту; АД 135/90 мм рт. ст.; живот мягкий, безболезненный; симптом поколачивания в области поясницы отрицательный. Пациентка длительно получала терапию по поводу хронической сердечной недостаточности, нейрогенного мочевого пузыря. Местный статус: осмотр пациентки произведен в кровати;

в сознании, месте, времени и собственной личности ориентирована. Отмечается выраженный болевой синдром в области правого тазобедренного сустава. Движения в суставе невозможны. Стопа ротируется резко наружу, голень и стопа отечны. Симптом прилипающей пятки положительный. Острых сосудистых и неврологических расстройств на момент осмотра не выявлено. Учитывая клиническую и рентгенологическую картину принято решение о проведении артропластики эндопротезом. Проведена спинально-эпидуральная анестезия. Техника оперативного вмешательства стандартная. П/о полость обильно санирована антисептиками. Кровопотеря на операции составила 250 мл, по дренажам 300 мл.

**Результаты и обсуждение.** В п/о периоде пациентка получала антибиотикотерапию, антитромботическую и симптоматическую терапию. На 2-е сутки п/о периода начата активизация и вертикализация пациентки. Швы удалены на 10 сутки. Выписана на 14-е сутки из стационара для амбулаторного наблюдения. Период наблюдения за пациенткой составил 6 месяцев.

**Заключение.** Данный клинический случай показывает, что несмотря на возраст пациентки, при правильном планировании и подготовке к оперативному лечению, возможно провести эндопротезирование сустава, достигнуть быстрого п/о восстановления, ранней реабилитации и значительного улучшения качества жизни.

Пластилина Л. В., Моисеева Т. Н., Зайцев Д. А., Аль-Ради Л. С., Пискунова И. С., Дорохина Е. И., Мангасарова Я. К.,  
Данилина А. М., Троицкая В. В.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМой ХОДЖКИНА В 2022 ГОДУ. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** В настоящее время неудачи в лечении пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) составляют 5–10% и эта цифра возрастает до 40% при неадекватном лечении. Проведение телемедицинских консультаций (ТМК) уровня «врач-врач» при ЛХ является полезным инструментом при выборе правильной тактики лечения у пациентов в сложных и неоднозначных клинических ситуациях.

**Цель работы.** Анализ востребованности и результатов ТМК пациентов с ЛХ в 2022 г. Представить клиническую характеристику пациентов.

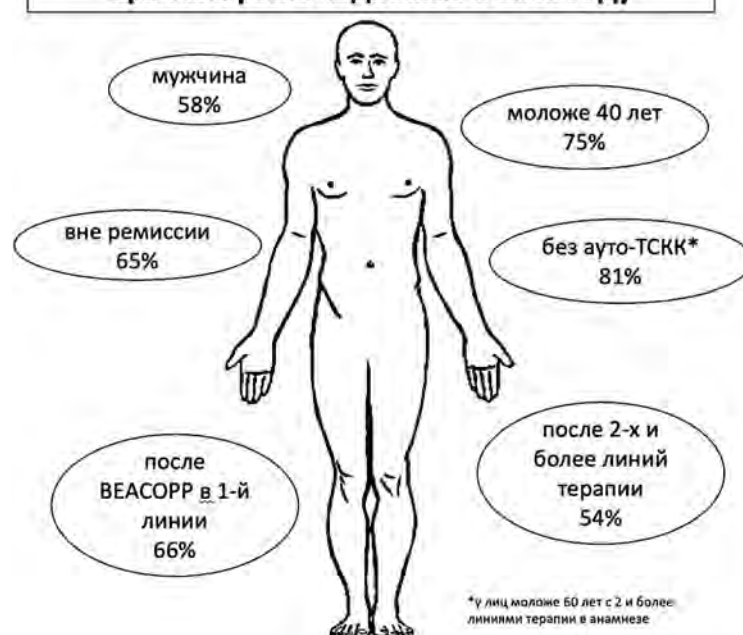
**Материалы и методы.** Проведен анализ частоты и структуры ТМК при ЛХ в 2022 г. Клиническая оценка проводилась в группе первичных ТМК, направленных для уточнения тактики лечения в 2022 г. ( $n=154$ ), из них 149 ТМК направлено при классической ЛХ, 5 — при нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием.

**Результаты и обсуждение.** В 2022г проведено 225 ТМК при ЛХ (10,3% от всех ТМК и 21% от ТМК при ЛПЗ), из них повторные ТМК — 25%. Для уточнения тактики лечения направлена 221 ТМК (94%), для пересмотра гистопрепаратов — 12 (5%), для пересмотра радиологических исследований — 2 (<1%). Первичные ТМК проводились по пациентам в возрасте от 18 до 94 лет ( $M=36$  лет), М:Ж = 1,4:1. Продвинутые стадии (II bulky, III и IV) в дебюте ЛХ имели 65% пациентов. Диагноз в 81% был установлен в период 2018–2022 гг., из них ПЭТ до начала лечения выполнено только у половины больных. В 10% случаев данные стадирования не отражены в направляемой документации. ТМК проводились в дебюте ЛХ до начала лечения у 7% больных, в полной ремиссии — у 27%, вне полной ремиссии — у 21%, в прогрессии/рецидиве — у 44% пациентов. В большинстве случаев (54%) ТМК проводились после двух и более линий терапии, в 25% случаев это были 4+ линии. В качестве 1-й линии терапии чаще всего (66%) проводились курсы BEACOPP, из которых в половине случаев-BEACOPP14. Отмечено частое несоответствие продвинутой стадии ЛХ (II bulky, III и IV) и первично примененной терапии (ABVD/BEACOPP вместо BEACOPP-14/BEACOPP-esc). Так, терапия BEACOPP-14/BEACOPP-esc в 1-й линии при продвинутой стадии ЛХ пациентов 18–60 лет выполнена в 45 из 89 случаев (50%). Также отмечено частое несоблюдение междукурсовых интервалов, в т.ч. в курсах, обозначенных как «BEACOPP-14» — интервалы между курсами были удлинены как минимум у 31 пациента (22%), в т.ч. у 3-х пациентов — до 45 дней. Лишь в половине случаев удлинение перерывов было связано с инфекционными осложнениями,

коморбидностью или некомплаентностью. Аутологичная трансплантация СКК (ауто-ТСКК) выполнена в 14% случаев у лиц моложе 60 лет с 2 и более линиями терапии в анамнезе. По результатам ТМК смена терапии рекомендована в 50% случаев, из них в половине случаев — курсы ПХТ 2 1-й линии +/- ауто-ТСКК, в 25% биопсия/пересмотр гистопрепаратов. По 14–17% рекомендовано продолжение лечения, наблюдение и контрольное обследование.

**Заключение.** Актуальным и востребованным является проведение ТМК уровня «врач-врач» при ЛХ, которые чаще всего проводятся у больных с прогрессией/рецидивом и после 2+ линии терапии, а также в сложных диагностических случаях. Направление ТМК на более ранних этапах лечения ЛХ, а также полнота предоставленной информации, позволит улучшить качество оказания медицинской помощи в данной категории больных.

### Портрет телемедицинского пациента при лимфоме Ходжкина в 2022 году



Полетаев А. В., Серегина Е. А., Карамян Н. А., Федорова Д. В., Жарков П. А.

## ВКЛАД ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ФОРМ МУЛЬТИМЕРОВ В ТЯЖЕСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

**Введение.** Высокомолекулярные формы мультимеров фактора Виллебранда (vWF) (ВМФМ) играют важную роль в первичном гемостазе, однако вклад количества ВМФМ в тяжесть кровотечения у детей до конца не изучен.

**Цель работы.** Оценить взаимосвязь между количеством ВМФМ vWF и тяжестью клинических проявлений у детей с различными типами болезни Виллебранда (БВ).

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 70 детей в возрасте до 18 лет (медиана 8 лет) с различными типами vWD, 39 мальчиков и 31 девочка. Из 70 пациентов 1-й тип был установлен у 41 (58,6%) пациента, 3-й тип установлен у 7 (10%) пациентов и 22 (31,4%) пациентов установлен 2-й тип БВ. Тяжесть кровотечения оценивалась по шкале RBQ с расчетом окончательного балла кровотечения. Во всех образцах оценивали концентрацию антигена, ристоцетин-кофакторную активность фактора Виллебранда (vWF), активность фактора свертывания крови VIII, коллаген связывающую способность vWF и мультимерный анализ vWF. Для количественной

оценки фотографии геля использовалась программа ImageJ, где количество ВМФМ оценивалось по яркости полос.

**Результаты и обсуждение.** Средний балл RBQ составил 4,03 балла, медиана — 3 балла. Минимальный RBQ составлял 1 балл, максимальный — 12 баллов. Выявлена зависимость между тестами, оценивающими работу ВМФМ vWF и количеством ВМФМ, а именно ВМФМ и vWF:CB ( $r_s = -0,73$ ,  $p < 0,01$ ), и ВМФМ и vWF:RCO ( $r_s = -0,75$ ,  $p < 0,01$ ). Не было выявлено корреляций между количеством ВМФМ vWF и степенью кровоточивости для всех типов vWD ( $r_s = 0,02$ ,  $p = 0,9$ ) и отдельно для группы пациентов с 1-м типом БВ ( $r_s = -0,2$ ,  $p = 0,4$ ). Для типов 2А, 2В выявлен тренд ( $r_s = -0,5$ ,  $p = 0,07$ ). Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем низкомолекулярных мультимеров (НМФМ) и кровоточивостью ( $r_s = -0,63$ ,  $p = 0,02$ ) для пациентов с 2 типами БВ.

**Заключение.** Оценка количества ВМФМ vWF не дает дополнительной информации с точки зрения оценки тяжести клинических проявлений и прогнозирования тяжести геморрагического синдрома у детей.

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

## ОПЫТ БОЛЬШИХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЭМИЦИЗУМАБОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ

**Введение.** С каждым годом растет количество пациентов, находящихся на терапии эмицизумабом, которым могут потребоваться как плановые, так и экстренные оперативные вмешательства. Не смотря на имеющиеся рекомендации по ведению таких пациентов, остается много вопросов о том в каких дозировках и как долго проводить дополнительную гемостатическую терапию при оперативных вмешательствах, чтобы она была максимально эффективной и безопасной.

**Цель работы.** Предоставить результаты собственного опыта ведения пациентов, находящихся на терапии эмицизумабом, при больших оперативных вмешательствах на опорно-двигательном аппарате.

**Материалы и методы.** Выполнено 19 больших оперативных вмешательств у 15 пациентов с тяжелой формой гемофилии А (ГА), из них 5 с ингибиторной формой (ГАИ), в возрасте от 18 до 56 лет (медиана возраста составила 42,4 года). Были выполнены следующие оперативные вмешательства: первичное эндопротезирование коленных и плечевого суставов, ревизионное эндопротезирование коленных суставов, ампутация нижней конечности, артродез голеностопных суставов и другие. Всем пациентам, за исключением 1 пациента с ГАИ при ревизионном эндопротезировании коленного сустава, эмицизумаб не отменяли. Интраоперационно и в послеоперационном периоде при ГА гемостаз осуществляли препаратами FVIII в стандартных дозировках, быстро переходя на однократное введение в сутки. При ГАИ 4-м больным дополнительно вводили rFVIIa по 90 мкг/кг каждые 3 часа увеличивая интервалы до 6–12

часов между введениями. 1 больному с ГАИ вводили антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК) по 40–50 МЕ/кг каждые 12–24 часов, суточная доза не превышала 100 МЕ/кг веса тела больного. Лабораторный контроль осуществлялся хромогенным анализом с бычьиными реагентами и у 2 больных выполнялись тромбоэластограммы.

**Результаты и обсуждение.** Тромботических осложнений не было. Интраоперационная кровопотеря от минимальной до 1200 мл (средняя кровопотеря 457,89 мл), что соответствовало тяжести и объему операций. Троем пациентам потребовались трансфузии эритроцитарной взвеси. У пациента с ГАИ и дополнительной терапией АИКК развилась напряженная гематома в области оперированного сустава. У одного пациента данные тромбоэластограммы не соответствовали клинической картине. Во всех случаях достигнуты хорошие функциональные результаты после операции. Всем больным потребовалось меньше препаратов FVIII и препаратов с шунтирующими механизмами действия, чем у пациентов при аналогичных операциях, не находящихся на терапии эмицизумабом.

**Заключение.** Полученные данные демонстрируют эффективный и безопасный гемостаз и значительную экономию препаратов факторов свертывания при больших оперативных вмешательствах у больных, находящихся на терапии эмицизумабом. Имеются трудности лабораторного контроля гемостаза. Не следует опираться на данные тромбоэластограммы, так как они могут не соответствовать клинической картине и привести к неправильному планированию гемостатической терапии и развитию осложнений.

Пономарев Р. В., Сысоева Е. П., Чавынчак Р. Б., Двирный В. Н. Чабеева Ю. А., Куликов С. М., Лукина Е. А.

## МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ I ТИПА: АНАЛИЗ ДАННЫХ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Болезнь Гоше — заболевание из группы наследственных ферментопатий, развивающееся вследствие дефицита активности лизосомного фермента глюкоцереброзидазы. Известно, что течение болезни Гоше ассоциируется с развитием поликлональных и моноклональных гаммапатий, что объясняется избыточной стимуляцией В-лимфоцитов цитокинами и хемокинами (IL6, IL10, CCL18), секретлируемыми активированными макрофагами.

**Цель работы.** Исследовать частоту развития моноклональной гаммапатии у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа, проанализировать вероятность развития моноклональной гаммапатии в зависимости от основных параметров активности болезни Гоше.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на основе данных Российского регистра болезни Гоше (срез данных — 17.11.2023 г.). Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови выполнялось

всем пациентам с болезнью Гоше, прошедшим обследование в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, в рамках программы оценки активности болезни Гоше — как до начала, так и в процессе патогенетической терапии. Проанализировано 1171 исследование у 336 пациентов (93% от общего количества пациентов в регистре), длительность наблюдения за пациентами с моноклональной гаммапатией составила от 24 до 228 месяцев (медиана 54 месяца). При анализе вероятности развития моноклональной гаммапатии использовались интервальные оценки (право-левоцензурированные оценки Турнбулла). Оценка динамики концентрации парапротеина проведена с использованием регрессионного анализа повторных измерений.

**Результаты и обсуждение.** Моноклональная гаммапатия зарегистрирована у 24 пациентов (7% от исследованной группы), соотношение парапротеинов классов IgG, IgA и IgM составило 15:7:2 соответственно. Диагноз симптоматической множественной миеломы установлен у 1 пациента с моноклональной гаммапатией одновременно с диагностикой болезни Гоше. Медиана возраста на момент выявления моноклональной гаммапатии составила 47 лет (30–71),

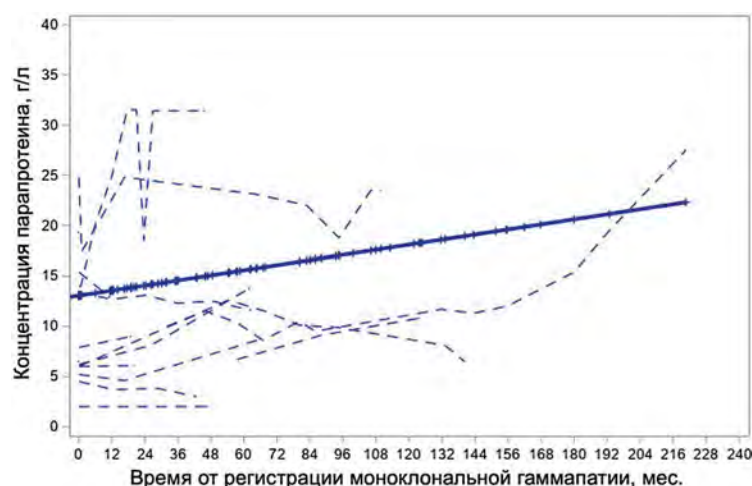


Рис. 1

в распределении по полу незначительно преобладали мужчины (54%), доля спленэктомированных пациентов составила 17%. У 46% больных моноклональная гаммапатия впервые зарегистрирована до начала патогенетической терапии болезни Гоше, у 37% — на фоне заместительной ферментной терапии, у 17% — на фоне субстратредуцирующей терапии. За время наблюдения определялось постепенное увеличение секреции парапротеина со средней скоростью 0,5 г/л/год (рис. 1). Расчетная вероятность развития моноклональной гаммапатии у пациентов с болезнью Гоше в течение 15 лет наблюдения составила 18% (рис. 2). Вероятность развития моноклональной гаммапатии была достоверно выше у пациентов старше 40 лет (20% в течение 15 лет,  $p=0,001$ ) и у пациентов со значительной спленомегалией — длиной селезенки более 200 мм (36%,  $p=0,0007$ ).

**Закключение.** Ассоциированные с накоплением сфинголипидов хроническая антигенная стимуляция и макрофагальная дисфункция являются основой сложного нарушения гуморального иммунитета при болезни Гоше, характеризующегося высокой частотой моноклональных гаммапатий и риском развития множественной миеломы.

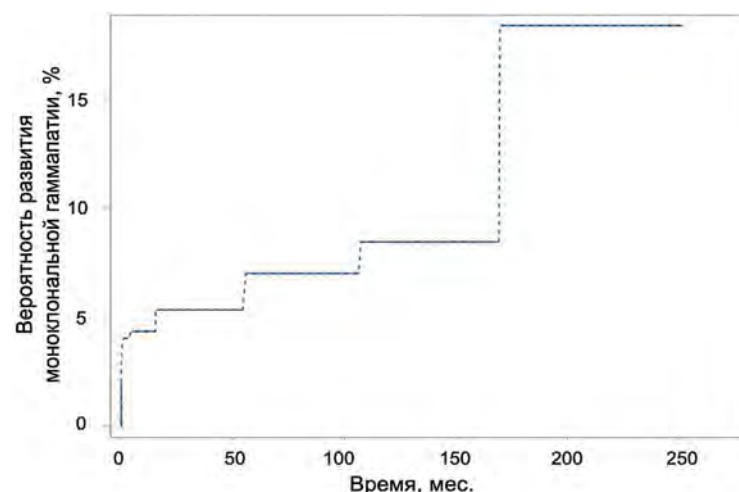


Рис. 2

Попова М. О.<sup>1</sup>, Рогачева Ю. А.<sup>1</sup>, Заграничных В. Д.<sup>2</sup>, Пинегина О. Н.<sup>3</sup>, Маркелов В. В.<sup>1</sup>, Синяев А. А.<sup>1</sup>, Баранова И. Б.<sup>1</sup>, Роднева Ю. А.<sup>1</sup>, Волкова А. Г.<sup>1</sup>, Николаев И. Ю.<sup>1</sup>, Зайцева А. Н.<sup>1</sup>, Швецов А. Н.<sup>1</sup>, Спиридонова А. А.<sup>2</sup>, Голощапов О. В.<sup>1</sup>, Власова Ю. Ю.<sup>1</sup>, Смирнова А. Г.<sup>1</sup>, Михайлова Н. Б.<sup>1</sup>, Владовская М. Д.<sup>1</sup>, Бондаренко С. Н.<sup>1</sup>, Кулагин А. Д.<sup>1</sup>

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК: 10-ЛЕТНИЙ ОПЫТ

<sup>1</sup>НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, <sup>2</sup>Отделение микробиологической диагностики ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, <sup>3</sup>Морозовская больница ДЗМ

**Введение.** Реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) являются группой риска развития инвазивных микозов (ИМ). Спектр возбудителей ИМ постоянно расширяется, в то время как понимание распространенности, этиологии и анализ локальных данных являются актуальной задачей с целью разработки оптимальных протоколов диагностики, профилактики и лечения ИМ.

**Цель работы.** Изучить частоту и этиологию возбудителей ИМ у взрослых пациентов после аутологичной (ауто-ТГСК) и аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) в период с 2014 по 2023 г.

**Материалы и методы.** В период с 01.01.2014 по 27.11.2023 в клинике НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой проведено 2486 ТГСК у взрослых пациентов: 1701 алло-ТГСК и 785 ауто-ТГСК. В исследование включены случаи вероятного и доказанного ИМ, в соответствии с критериями EORTC/MSG 2008 и 2020 гг., в анализ этиологии включены только микробиологически подтвержденные случаи ИМ (культуральное исследование и микроскопия). Лабораторная диагностика ИМ проводилась в отделении клинической микробиологии в соответствии с актуальными требованиями международных рекомендаций.

**Результаты и обсуждение.** Частота микробиологически подтвержденных случаев ИМ при ауто- и алло-ТГСК представлены

в табл. За указанный период нами получено 158 культур дрожжевых и мицелиальных грибов у пациентов после ауто- и алло-ТГСК взрослого возраста. Структура ИМ при алло-ТГСК представлена инвазивным аспергиллезом (ИА) — 63%, инвазивный кандидоз (ИК) составил 22%, тогда как при ауто-ТГСК ИМ представлены преимущественно микозами обусловленными редкими возбудителями, включая мукормикоз — 60%, далее ИА — 27%. Этиология ИА представлена преимущественно *A. fumigatus* — 38%, *A. niger* — 35%, *A. flavus* — 11%, и др. Этиология ИК/кандидемии представлена преимущественно не-albicans видами (более 80%): *C. parapsilosis* — 45%, *C. krusei* — 16%, *C. glabrata* — 7%, *C. albicans* составила 19%. Основными возбудителями мукормикоза были: *Rhizopus arrhizus* — 43%, *Rhizomucor pusillus* — 29%, редкие возбудители были преимущественно представлены: *Paecilomyces variotii* и *Trichosporon asahii* — по 29%. Разнообразие возбудителей ИМ при алло-ТГСК шире.

**Закключение.** Частота микробиологически подтвержденных ИМ при ТГСК варьировала от 9,29% ИА при алло-ТГСК до 0,25% ИК при ауто-ТГСК, в зависимости от этиологии возбудителя и типа ТГСК. При алло-ТГСК *Aspergillus* spp. являлись преобладающими возбудителями ИМ (63%), на втором месте — *Candida* spp., при этом 81% возбудителей были представлены не-albicans



видами. При ауто-ТГСК основными возбудителями ИМ являются редкие возбудители, включая грибы порядка *Mucorales* (60%), а также возбудителями ИА. Результаты исследования позволят оптимизировать протоколы профилактики, диагностики и лечения ИМ при ТГСК.

Таблица. Частота микробиологически подтвержденных ИМ при проведении ТГСК

	Инвазивный аспергиллез	Инвазивный кандидоз	Мукормикоз	ИМ, обусловленный редкими возбудителями
Ауто-ТГСК	1,02%	0,25%	0,51%	0,38%
Алло-ТГСК	9,29%	1,88%	0,59%	0,71%

Пшеничникова О. С., Саломашкина В. В., Селиванова Д. С., Щемелева Е. Ю., Чернецкая Д. М., Познякова Ю. М., Зозуля Н. И., Сурин В. Л.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ КОАГУЛОПАТИЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Наследственные коагулопатии — это группа заболеваний, обусловленных возникновением патогенных вариантов в генах, кодирующих белки, участвующие в каскаде свертывания крови. Они характеризуются разной степенью кровоточивости. Наиболее распространенные и известные среди них — это болезнь Виллебранда и гемофилия А, однако дефициты других факторов свертывания крови, относящиеся к редким коагулопатиям, известны меньше.

**Цель работы.** Целью данной работы было обобщить собранные нами многолетние данные по мутационным спектрам и особенностям молекулярно-генетической диагностики наследственных коагулопатий в России.

**Материалы и методы.** В данное исследование были включены данные, собранные в период с 1990 по 2023 г. от неродственных пациентов с болезнью Виллебранда (70 человек, ген *vWF*), гемофилиями А (281 человек, ген *F8*), В (81 человек, ген *F9*) и С (20 человек, ген *F11*), дефицитом FV (12 человек, ген *F5*), FVII (54 человека, ген *F7*), болезнью Хагемана (33 человека, ген *F12*), а-/гипо-/дисфибриногемией (50 человек, гены *FGA*, *FGB*, *FGG*). ДНК выделяли из клеток периферической крови, взятой на ЭДТА. Генетическую диагностику проводили стандартными методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим секвенированием по Сэнгеру функционально значимых участков целевых генов (всех экзонов, экзон-интронных сочленений, промоторной области). Инверсию *inv22* в гене *F8* тестировали с помощью LD-PCR (long-distance PCR).

**Результаты и обсуждение.** Мутационные спектры при разных наследственных коагулопатиях имеют свои особенности, определяющие

алгоритм генетической диагностики. Так, например, в гене *F8* часто происходят инверсии, приводя к развитию тяжелой формы заболевания, в связи с чем начинать диагностику пациентов с низким уровнем FVIII имеет смысл именно с тестирования на эти инверсии. Также для гемофилии А характерно наличие крупных делеций, что определяется особенностями структуры гена, при других коагулопатиях они встречаются во много раз реже, а инверсий не отмечается вовсе. В случае гемофилии В большая часть генных нарушений приходится на экзон 8 гена *F9*, так как он по длине составляет около половины всей кодирующей последовательности гена. Подтипы болезни Виллебранда имеют разный характер наследования — доминантный или рецессивный, и мутации при них затрагивают разные участки гена. Дефициты FV, FVII и FXI, несмотря на рецессивный характер наследования, могут клинически проявляться и при нарушении только одного аллеля. В этом случае болезнь имеет более легкое течение. Для генов *F5*, *F7* и *F12* описаны функциональные полиморфизмы, которые не приводят к развитию болезни самостоятельно, но могут усугублять ее течение. В генах *F7*, *F12*, *FGG* есть мажорные мутации, которые имеют смысл проверять в первую очередь. Нарушения в гене *F12* могут приводить как к кровоточивости, так и к тромбозам.

**Заключение.** Таким образом, мы описали мутационные спектры при различных наследственных коагулопатиях для российской популяции и показали, что гены, кодирующие факторы свертывания крови, имеют свои особенности, что важно учитывать при проведении молекулярно-генетической диагностики соответствующих нозологий, чтобы повысить ее качество.

Рогачева Ю. А., Попова М. О., Синяев А. А., Власова Ю. Ю., Моисеев И. С., Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д.

ЛИХОРАДКА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

**Введение.** Лихорадка — основной симптом, возникающий в ранние сроки после гаплоидентичной трансплантации костного мозга (гапло-ТГСК), и не является патогномоничным для синдрома выброса цитокинов (СВЦ) или инфекционных осложнений.

**Цель работы.** Продемонстрировать эффективность локального протокола НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой «Лихорадка у пациентов после алло-ТГСК при HLA-несовместимости и АТГ-содержащих режимов»

**Материалы и методы.** С мая 2020 года в рамках стандартной операционной процедуры терапии фебрильной нейтропении (ФН) НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой был введен локальный протокол «Лихорадка у пациентов после алло-ТГСК при HLA-несовместимости и АТГ-содержащих режимов», применяемый для дифференциальной диагностики между лихорадкой инфекционного генеза и СВЦ с целью рационализации антибактериальной (АБ) терапии в первые дни после гапло-ТГСК (D0–D+4). В группу исследования с мая 2020 года по декабрь 2022 года включен 91 пациент после первой гаплоидентичной трансплантации костного мозга, которым проводилась дифференциальная диагностика лихорадки согласно протоколу (рис. 1). В группе сравнения с января 2018 года по май 2020 года — 73 пациентов. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Колонизация грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и предшествующий инфекционный анамнез (более 30 дней до госпитализации) не являлись показаниями для назначения эмпирической АБ-терапии при развитии лихорадки в D0–D+4. После введения посттрансплантационного циклофосфида в рамках профилактики реакции трансплантат против хозяина на D+3, D+4, при развитии лихорадки назначалась эмпирическая АБ-терапия.

**Результаты и обсуждение.** Из анализа в группе исследования были исключены 27 пациентов, из группы

Лихорадка у пациентов после алло-ТГСК при HLA-несовместимости и АТГ-содержащих режимов	
<ul style="list-style-type: none"><li>Клинические проявления соответствуют СВЦ</li><li>НЕТ нестабильной гемодинамики (тахикардия &gt;110 уд/мин, гипотензия)</li><li>Прокальцитонин &lt;1мкг/л*</li><li>Отсутствие проявлений локализованной инфекции</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Без АБ-терапии</li><li>Мониторинг при сохранении лихорадки (t&gt;38C) ежедневно: прокальцитонин, лактат</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Клинические проявления НЕ соответствуют СВЦ</li><li>Нестабильная гемодинамика (тахикардия &gt;110 уд/мин, гипотензия)</li><li>Прокальцитонин &gt;1мкг/л*</li><li>Проявления локализованной инфекции</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>АБ-терапия по протоколу ФН (ANC &lt; 500/мкл)</li><li>АБ-терапия локализованной инфекции</li></ul>
СВЦ – синдром выброса цитокинов, ФН – фебрильная нейтропения, АБ – антибактериальная	
* уровень прокальцитонина – высокая степень развития системной инфекции	

Рис. 1

контроля — 12, которые получали АБ-терапию на момент проведения гапλο-ТГСК. Для анализа конечных точек в группу исследования было включено 64 пациента, в группу контроля — 61 пациент. В группе исследования лихорадка в Д0–Д+4 развилась в 42% ( $n=27$ ), в группе контроля — 30% ( $n=18$ ),  $p=0,140$ . Колонизация карбапенемрезистентными бактериями на момент развития лихорадки составила — 11% ( $n=3$ ) и 16% ( $n=3$ ),  $p=0,592$ . Эмпирическая АБ-терапия была назначена

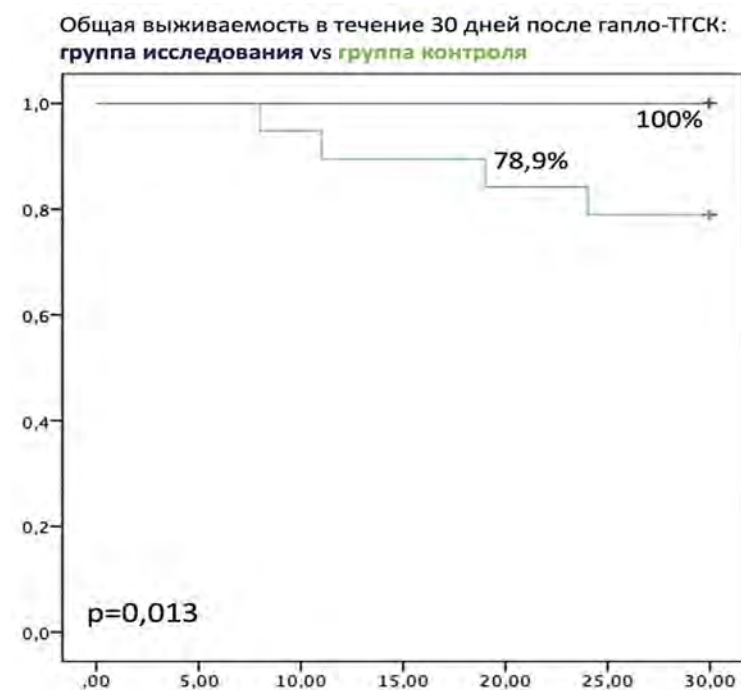


Рис. 2

в 7,4% ( $n=2$ ) на Д+2 в группе исследования (лактат до 5,6 ммоль/л ( $n=1$ ) и прокальцитонина  $>2$  мкг/л ( $n=1$ )) и в 100% ( $n=18$ ) в Д0–Д+4 в группе контроля,  $p<0,001$ . Фебрильная нейтропения (ФН), потребовавшая назначения эмпирической АБ-терапии в группе исследования, развилась в 88% ( $n=22$ ). Медиана дня развития ФН после гапло-ТГСК составила 10 (5–14) дней. Инфекция кровотока (ИК) в группе исследования развилась в 33% ( $n=9$ ), в группе контроля — 44% ( $n=8$ ),  $p=0,452$ . Медиана дня развития ИК после гапло-ТГСК — 14 (5–18) vs 15 (3–30) дней, соответственно. Общая выживаемость в течение 30 дней от проведения гаплоТГСК у пациентов, которые развили лихорадку в Д0–Д+4, в группе исследования и группе контроля составила 100% vs 78,9%,  $p=0,013$  (рис. 2).

**Заключение.** Введение протокола дифференциальной диагностики лихорадки в Д0–Д+4 позволило сократить использование антибактериальных препаратов ( $p<0,001$ ). Развитие инфекций кровотока не различалось в группе исследования и группе контроля ( $p=0,452$ ).

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	Исследуемая группа	Контрольная группа	P
	%, $n=91$	%, $n=73$	
	05.2020–12.2022	01.2018–04.2020	
Медиана возраста	34 (18–64)	32 (18–66)	NS
Мужчины	61,5% (56)	65% (44)	$>0,05$
Основной диагноз			
ОМЛ	48,3% (44)	53,5% (38)	$>0,05$
ОЛЛ	37,4% (34)	27,3% (20)	$>0,05$
ХМПЗ	5,5% (5)	5,4% (4)	$>0,05$
АА	3,3% (3)	4,1% (3)	$>0,05$
Другие	5,5% (5)	10% (8)	$>0,05$
Рецидив/прогрессирование	25% (23)	28% (21)	$>0,05$
Режим кондиционирования МАС	54,9% (50)	60,2% (44)	$>0,05$

Родионова В. А.<sup>1</sup>, Орлов А. Е.<sup>1</sup>, Каганов О. И.<sup>2</sup>, Лебедев П. А.<sup>2</sup>, Косталанова Ю. Г.<sup>1</sup>

## МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ИНДЕКС ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ МИОКАРДА КАК РАННИЙ МАРКЕР КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

<sup>1</sup>ГБУЗ СОКОД, <sup>2</sup>СамГМУ

**Введение.** Важнейшим вопросом кардиоонкологии (КО) является поиск наиболее ранних маркеров кардиотоксичности (КТ). Основными функциональными маркерами КТ является снижение фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и деформации миокарда (ДМЛЖ). ФВЛЖ является поздним проявлением левожелудочковой дисфункции (ЛД), трудно поддающейся коррекции, со значимой внутри- и межисследовательской вариабельностью (более 6 и 10% соответственно). Вариабельность ДМЛЖ по нашим данным еще более выражена, что связано с различием УЗ аппаратов. Снижение воспроизводимости методов усугубляется отсутствием единых четких референсных значений данных показателей.

**Цель работы.** Оценить возможность включения высокочувствительного индекса  $Tei$  (модифицированный индекс производительности миокарда) в протокол ЭХОКГ как раннего маркера КТ химиотерапии (ХТ). Провести проспективный анализ и методологическое сравнение различных маркеров КТ ХТ с использованием доксорубицинов.

**Материалы и методы.** В рандомизированное проспективное исследование включены 127 женщин (возраст  $52 \pm 10$  лет), которым проводилась ХТ с доксирубицином. Алгоритм обследования включал наблюдение онколога, кардиолога, лабораторные (общий и биохимический статус,  $TrI$ ,  $proBNP$ ) и функциональные исследования (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ с нагрузкой, ЭХОКГ на аппарате LOGIQ S8 (GE)). В дополнение к традиционным параметрам рассчитывался индекс  $Tei$  в доплеровском и тканевом режиме. Основными параметрами, подтверждающими наличие КТ, помимо клинических проявлений острой и хронической сердечной недостаточности (СН),

было повышение уровня  $TrI$ . Функциональная КТ определялась как легкая (снижение  $ФВ > 10\%$  с конечным значением  $> 50\%$ ), умеренная (снижение  $ФВ > 10\%$  с конечным значением  $< 50\%$  и отсутствием симптомов СН), тяжелая (снижение  $ФВ > 10\%$  с конечным значением  $< 50\%$  и симптомами или признаками СН или снижение  $ФВ < 40\%$ , независимо от симптомов или признаков СН. Индекс  $Tei$  вычислялся как отношение суммы времени изоволемиического сокращения и расслабления к времени выброса ЛЖ.

**Результаты и обсуждение.** В ходе ХТ у 9 пациенток выявлены симптомы КТ с повышением  $TrI$ . У 5 больных — в процессе ХТ, у 4 — через 6–12 месяцев после ХТ. У всех больных наряду с клиническими симптомами отмечалось значимое повышение индекса  $Tei$  ( $p<0,05$ ). Изменения ФВЛЖ тяжелой степени — только в 1 случае у пациентки 65 лет в процессе ХТ. На фоне отмены ХТ, дальнейшего лечения КТ — у 3 женщин отмечалось стойкое снижение ФВ легкой степени. У остальных — ФВ значимо не изменялась. Величина индекса  $Tei$  у 4 больных вернулась к исходным значениям. У остальных 5 — имела тенденцию к увеличению. Нам представилось интересным сравнить 2 группы больных: с проявлением КТ и без нее, взяв за основу уровень повышения  $TrI$ . В группе больных с появлением ЛД как проявления КТ отмечалась значимая корреляция динамики  $TrI$ ,  $ProBNP$ , индекса  $Tei$  ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** Включение индекса  $Tei$  увеличивает возможности ЭХОКГ по выявлению ранней ЛД при развитии КТ на фоне ХТ с использованием антрациклинов. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения оптимальных «пороговых значений» аномального индекса  $Tei$  с целью выявления ранней КТ.

Садовская А. В.<sup>1</sup>, Петинати Н. А.<sup>1</sup>, Сац Н. В.<sup>1</sup>, Капранов Н. М.<sup>1</sup>, Давыдова Ю. О.<sup>1</sup>, Фастова Е. А.<sup>1</sup>, Магомедова У. У.<sup>1</sup>, Васильева А. Н.<sup>1</sup>, Алешина О. А.<sup>1</sup>, Арапиди Г. П.<sup>2</sup>, Шендер В. О.<sup>2</sup>, Смирнов И. П.<sup>2</sup>, Побегуц О. В.<sup>2</sup>, Лагарькова М. А.<sup>2</sup>, Дризе Н. И.<sup>1</sup>, Паровичникова Е. Н.<sup>1</sup>

## ВЛИЯНИЕ В-КЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <sup>2</sup>ФГБУ «ФНКЦ ФХМ ФМБА»

**Введение.** Стромальное микроокружение костного мозга (СМКМ) регулирует кроветворение. В состав СМКМ входят разнообразные клетки стромы и лимфоциты.

**Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) дифференцируются в различные клеточные элементы СМКМ и участвуют в регуляции кроветворения и иммунного ответа.** Кроветворные клетки и СМКМ взаимодействуют за счет межклеточных контактов и секреции цитокинов. Онкогематологические заболевания индуцируют изменения в функциях СМКМ.

**Цель работы.** Проанализировать влияние лимфоидной неоплазии из ранних клеток-предшественниц, локализованных в костном мозге (острый лимфобластный лейкоз /ОЛЛ/), и более поздних, расположенных вне костного мозга (диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома /ДВККЛ/), на функциональное состояние МСК.

**Материалы и методы.** Исследовали параметры роста, иммунофенотип (средний уровень флуоресценции /СУФ/ поверхностных маркеров), экспрессию (относительный уровень экспрессии /ОУЭ/) генов интереса и секретом (масс-спектрометрический анализ секретируемых белков) МСК из костного мозга больных ОЛЛ и ДВККЛ до начала лечения и в ремиссии заболевания. В качестве контроля использовали МСК здоровых доноров соответствующего возраста.

**Результаты и обсуждение.** Концентрация МСК в костном мозге больных ОЛЛ снижена до начала лечения и восстанавливается в ремиссии. У больных ДВККЛ этот параметр не изменен. Способность МСК к пролиферации не изменилась у больных ОЛЛ, а при ДВККЛ повышена по сравнению с донорами и до начала лечения, и по достижении ремиссии заболевания. У пациентов обеих групп иммунофенотип

МСК и экспрессия генов, важных для дифференцировки, поддержания иммунологического статуса и экспрессии цитокинов достоверно отличались от таковых у здоровых доноров и зависели от заболевания. При ОЛЛ до начала лечения на МСК были достоверно повышены СУФ CD73 и HLA-ABC по сравнению с донорами. В дебюте ДВККЛ эти показатели не отличались от доноров, а в ремиссии повышались СУФ HLA-ABC и CD105. У больных ОЛЛ ОУЭ IL6 в МСК была повышена по отношению к донорам в дебюте заболевания и не нормализовалась после достижения ремиссии, а при ДВККЛ возрастала после химиотерапии по сравнению с дебютом и здоровыми донорами. При этом до начала лечения ОУЭ IL6 был выше при ОЛЛ, чем при ДВККЛ. ОУЭ TGFβ1, ингибирующего пролиферацию стволовых кроветворных клеток (СКК), был снижен в МСК пациентов в дебюте ОЛЛ, что могло способствовать пролиферации опухолевых клеток. После химиотерапии ОУЭ TGFβ1 снижался как при ОЛЛ, так и при ДВККЛ. И при ОЛЛ, и при ДВККЛ изменялись ОУЭ цитокинов, участвующих в формировании и регенерации СМКМ. ОУЭ генов-маркеров дифференцировки МСК различались между изученными нозологиями, как и белки, секретируемые МСК. МСК всех пациентов секретиروали меньше белков, связанных с регуляцией иммунного ответа, дифференцировкой и поддержанием СКК.

**Заключение.** Лимфоидная неоплазия приводит к значительным изменениям в функциональном и иммунологическом статусе МСК. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 17-001-00170) и Российского научного фонда (грант № 22-15-00018, <https://rscf.ru/project/22-15-00018/>).

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., Ким А. Ю., Ражаева М. У.

## ЩАДЯЩИЕ МЕТОДИКИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Одними из самых характерных, наиболее специфичных и тяжелых для гемофилии проявлений являются гемартрозы. Их дебютирование характерно для первых месяцев жизни, как следствие травм и появляются у пациента в течение всей его жизни. Регулярное кровоизлияние в суставы, на фоне дефицита фактора свертываемости крови (VIII или IX) приводят к появлению специфических для этого заболевания изменений в синовиальной оболочке, хряще и костной ткани. Во всех случаях наблюдаются признаки воспаления синовиальной оболочки, с последующим переходом в хронический гипертрофический синовит. В случае отсутствия адекватной гемостатической и симптоматической терапии следует прогрессирование дегенерации хрящевой ткани, и как следствие вышеуказанных процессов — развитие гемофилической артропатии.

**Цель работы.** Оптимизировать хирургическую помощь больным с гемофилической артропатией голеностопных суставов.

**Материалы и методы.** На начальных стадиях развития гемофилической артропатии возможно выполнение щадящих оперативных методик, не преследующих целью блокирование/артродезирование сустава. Наиболее часто выполняемым оперативным вмешательством на голеностопном суставе в нашей клинике является артролиз голеностопного сустава. В периоде с 2005 по 2022 год было выполнено более 200 оперативных вмешательств на голеностопном суставе у больных

гемофилией, по поводу развившейся гемофилической артропатии. Из них 176 артролизы голеностопного сустава.

**Результаты и обсуждение.** Основным показанием для данного типа операции служит болевой синдром, вызванный разрастанием костных и костно-хрящевых остеофитов, импиджмент жировой подушкой и рубцовыми тканями, гипертрофический синовит. Данное оперативное вмешательство выполняется открытым способом, из небольшого разреза (5–6 см), по передней поверхности голеностопного сустава. Цель операции — улучшение конгруэнтности суставных поверхностей и резекция мягких тканей вызывающих импиджмент.

**Заключение.** В послеоперационном периоде необходимо проведение адекватной гемостатической терапии, а также профилактической антибактериальной терапии. С целью сохранения объема движений и его увеличения, в раннем послеоперационном периоде применяется комплекс реабилитационных мероприятий. Включающий в себя раннее начало лечебной физкультуры в щадящем режиме, кинезиотейпирование, электромиостимуляцию для предотвращения атрофии мышц и снижения отека мягких тканей. После заживления послеоперационной раны и купирования воспалительных явлений, проводится курс вискоэластичной терапии. Пациентам рекомендуется индивидуальное ортезирование стоп.



Селиванова Д. С., Пшеничникова О. С., Щемелева Е. Ю., Абрамова Т. В., Яковлева Е. В., Зозуля Н. И., Сурин В. Л.

## МУТАЦИОННЫЙ СПЕКТР ГЕНА ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VII У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Фактор свертывания крови VII (FVII, проконвертин) относится к группе витамин К зависимых факторов свертывания крови. Это один из белков, запускающих процесс гемокоагуляции при повреждении стенки кровеносного сосуда. Концентрация проконвертина в плазме зависит от различных параметров. Одной из причин снижения активности FVII является наследственный дефицит фактора свертывания крови VII (MIM #227500) — редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, которое обусловлено патогенными вариантами гена *F7*.

**Цель работы.** Целью данного исследования было описать спектр мутаций гена *F7* и взаимосвязь генотипа и лабораторного фенотипа у пациентов с дефицитом FVII.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 55 неродственных пациентов (12 мужчин и 43 женщины) с дефицитом FVII. Анализ первичной структуры гена *F7* был выполнен методом секвенирования по Сэнгеру.

**Результаты и обсуждение.** Патогенные варианты в гене *F7* были обнаружены у 38 (69,1%) из 55 пациентов. Мы идентифицировали 24 разные мутации. Из них 15 нарушений были встречены однократно, семь патогенных вариантов обнаружены дважды и одна мутация определена в четырех случаях. Преобладающей мутацией в российской популяции была микроделеция с.1391delC (p. Pro464Hisfs\*32). Она обнаружена у 22 пациентов (40%, N=55), в 29 аллелях (46%, N=63). Анализ показал, что данное нарушение сцеплено с функциональными полиморфизмами rs36209567 и rs6046, они наследуются единым гаплотипом. Пять патогенных вариантов ранее не были описаны в международных базах данных. Одним из них была мутация сплайсинга с.347-1G>A, четыре другие представляли собой миссенс-мутации, p.Gly22Asp, p.Cys238Ser, p.Ile243Thr и p.Tyr392Cys. Алгоритмы прогнозирования патогенности оценили все новые

варианты как вероятно патогенные. Обнаруженные дефекты были отмечены во всех функционально значимых частях гена, но главным образом локализованы в самом протяженном домене белка FVII — сериновой протеазе. У большинства исследованных пациентов генетические нарушения соответствовали показателям активности FVII: 25 пациентов являлись гомозиготными носителями мутаций или компаундами (активность FVII 0,1–10%). Из 13 гетерозиготных носителей у 10 активность FVII соответствовала ожидаемой (3070%), однако для 3 пациентов была меньше 10%. У 17 пациентов патогенных вариантов гена *F7* не обнаружено, тем не менее для 11 из них мы предполагаем влияние на активность фактора свертывания функциональных полиморфизмов промотора и сериновой протеазы гена *F7*, эти пациенты являются гомозиготными носителями минорных аллелей данных генетических вариантов. Также влияние функциональных полиморфизмов может быть причиной низкой активности фактора у пациентов с одной мутацией в гетерозиготном состоянии.

**Заключение.** Спектр мутаций гена *F7* отражает тенденции, выявленные для этого гена в других странах. Выделяется мажорная (46%) мутация — с.1391delC (p. Pro464Hisfs\*32), сцепленная с полиморфизмами rs36209567 и rs6046. Остальная часть спектра — это мутации, выявленные один или два раза. Генотипы *F7* довольно четко отражают уровень активности FVII. Гомозиготное носительство минорных аллелей функциональных полиморфизмов гена *F7* может снижать показатели активности FVII.



Рис.

Сергеев В. С.<sup>1</sup>, Гапоненко И. Н.<sup>1</sup>, Маркелов В. В.<sup>1</sup>, Сенчикова Д. А.<sup>1</sup>, Беловежец Т. Н.<sup>2</sup>, Горчаков А. А.<sup>1</sup>, Кулемзин С. В.<sup>2</sup>, Шакирова А. И.<sup>1</sup>, Лепик К. В.<sup>1</sup>, Попова М. О.<sup>1</sup>, Кулагин А. Д.<sup>1</sup>

## IN VITRO И IN VIVO СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ Т-КЛЕТОК С АНТИ-CD19 ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ НА ОСНОВЕ АРХИТЕКТУРЫ CD8H-T/CD28/CD3ζYFF, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕЙ СНИЖЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ К АКТИВАЦИИ

<sup>1</sup>НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, <sup>2</sup>ИМКБ СО РАН

**Введение.** В целях обеспечения доступа пациентов в РФ к высокоэффективной и малотоксичной анти-CD19 CAR-T терапии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в составе консорциума академических учреждений разработало препарат анти-CD19 CAR-T нового поколения, PGCT-002. Ключевыми особенностями PGCT-002 являются использование архитектуры химерного антигенного рецептора CD8H-T/CD28/CD3ζYFF, обеспечивающего препарату оптимальный баланс эффективности и токсичности, а также обогащение Т-лимфоцитами с T naïve-like / T stem cell-like memory фенотипом

**Цель работы.** Разработка химерного антигенного рецептора новой архитектуры для препарата анти-CD19 CAR-T PGCT-002.

**Материалы и методы.** Разработан дизайн и синтезированы 4 конструкции анти-CD19 химерных антигенных рецепторов (CAR) на основе FMC63scFv, не склонного к олигомеризации шарнирного и трансмембранного домена молекулы CD8a (CD8H/T) и различными вариантами эндоплазматического домена: 2 CAR классической архитектуры — 4-1BB-CD3ζ и CD28-CD3ζ, 2 CAR с измененной структурой эндоплазматического домена — CD28-CD3ζYFF, в котором в дистальных мотивах ITAM остатки тирозина были заменены на остатки фенилаланина, и CD28-FcεR1γ. Ключевые параметры Т-клеток с разными CAR сравнивались в тестах *in vitro*

(интенсивность активации по степени экспрессии маркера CD69, цитотоксичность в отношении клеток-мишеней, пролиферация, секреция цитокинов) при культивировании с CD19<sup>+</sup> клетками линии NALM6 и *in vivo* в тесте контроля роста опухолевой массы у мышей линии NBSGW при введении клеток линии Raji-luc с использованием прижизненной визуализации хемилюминесценции.

**Результаты и обсуждение.** При со-культивировании с CD19<sup>+</sup> клетками линии NALM6 *in vitro* Т-лимфоциты с CAR на основе 4-1BB-CD3ζ, CD28-CD3ζ и CD28-CD3ζYFF продемонстрировали сходные параметры экспансии, цитотоксической активности и секреции цитокинов ИЛ-2 и INFγ, в то время как Т-клетки с CAR CD28-FcεR1γ характеризовались подавленными свойствами к пролиферации и секреции цитокинов. При этом интенсивность экспрессии (MFI) маркера активации CD69 была существенно ниже у Т-лимфоцитов с CAR CD28-FcεR1γ и CD28-CD3ζYFF, подтверждая сниженный потенциал к активации в сравнении с CAR классической архитектуры. В исследовании *in vivo* тестировались Т-клетки с CAR 4-1BB-CD3ζ, CD28-CD3ζ и CD28-CD3ζYFF. Во всех случаях CAR-T клетки существенно увеличили продолжительность жизни мышей NBSGW с привитой линией Raji-luc (14 дней и более) в сравнении с контролем (нетрансдуцированные лимфоциты от того же донора, гибель всех животных к 14-му дню). На 21-й

день после введения CAR-T клетки с CAR CD28-CD3ζYFF контролировали рост опухолевой массы на том же уровне или лучше Т-клеток с CAR классической архитектуры.

**Заключение.** Из 4 тестируемых конструкций CAR вариант с архитектурой CD8H/TM-CD28CD3ζmut продемонстрировал

оптимальный баланс функциональных свойств *in vitro* и *in vivo*: сохранение потенциала к пролиферации, цитотоксичности и секреции цитокинов *in vitro*, подавлению роста опухолевой массы *in vivo* на уровне CAR классической архитектуры, при этом обладая сниженным потенциалом к активации.

Сердюк А. И., Дианов Д. В., Кузнецова В. С., Давыдова В. Д., Корнеев К. В., Лебедева В. О., Боголюбова А. В.

ОПТИМИЗАЦИЯ КОНСТРУКЦИИ ХИМЕРНОГО АНТИГЕННОГО РЕЦЕПТОРА, НАПРАВЛЕННОГО НА В-КЛЕТОЧНЫЙ АНТИГЕН CD19

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** На протяжении последнего десятилетия активно развивается направление терапии злокачественных заболеваний крови с использованием Т-лимфоцитов, модифицированных химерным антигенным рецептором (CAR). Показано, что для различных мишеней на поверхности опухолевых клеток лучше подходят разные комбинации антиген-распознающих и костимуляторных доменов в составе CAR, и конструирование новых последовательностей CAR не теряет своей актуальности.

**Цель работы.** Изучить силу активации Т-клеток при использовании различных вариантов антиCD19 CAR конструктора.

**Материалы и методы.** С помощью методов молекулярного клонирования были созданы конструкции, кодирующие анти-CD19 CAR и имеющие в структуре различные регуляторные элементы, антиген-распознающий, костимуляторный и цитокиновый домены. Посредством лентивирусной трансдукции были получены стабильные линии репортерных клеток Jurkat E6-1 TPR, несущие исследуемые CAR и гены флуоресцентных белков под промоторами транскрипционных факторов NFAT, NF B и AP-1. Степень активации определяли методом проточной цитометрии после кокультивации с клетками-мишенями, несущими на поверхности антиген CD19.

**Результаты и обсуждение.** В работе были выявлены элементы конструкции, необходимые для получения CART-клеточного

продукта, демонстрирующего сильную активацию в ответ на предъявление антигенного стимула. Так, наиболее эффективным промотором являлся полноразмерный EF-1a. Также было проведено сравнение человеческого сигнального пептида GM-CSFR с сигнальным пептидом мышиного Igk и показано, что активация CAR сильнее при наличии GM-CSFR. В качестве антигенраспознающего домена рассматривали scFv FMC63 и XS6, причем больший уровень активации наблюдали при использовании последнего. В то же время, длина линкера между цепями scFv не влияла на силу активации. Кроме того, было показано, что костимуляторный домен CD28 вызывал более сильную активацию, что может потенциально приводить к приобретению клетками истощенного фенотипа при длительной кокультивации с клетками-мишенями.

**Заключение.** Представленные результаты расширяют понимание роли различных доменов в составе CAR конструкторов и возможностях их применения в клинической практике. Следующий этап работы с использованием CAR-T-клеток, полученных из Т-лимфоцитов периферической крови здоровых доноров, позволит изучить способность различных CAR-T-клеточных продуктов к элиминации опухолевых клеток. Использование же в конструкции CAR генов провоспалительных цитокинов потенциально позволит увеличить эффективность подобной иммунотерапии.

Синяев А. А., Попова М. О., Рогачева Ю. А., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

КОЛОНИЗАЦИЯ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ПРИ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой

**Введение.** РТПХ увеличивает риск и тяжесть инфекционных осложнений (ИО). Колонизация грамотрицательными (ГО) бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) коррелирует с более высокой частотой ИО.

**Цель работы.** Изучить колонизацию ГО бактериями с МЛУ у пациентов с острой РТПХ: эпидемиологию, влияние на частоту ИО, а также влияние на исходы.

**Материалы и методы.** В нашем центре мы провели анализ ИО у пациентов с РТПХ. Ретроспективное исследование включен 131 взрослый пациентов (табл.) с острой РТПХ после алло-ТГСК со медианой наблюдения 513 дней (22–2688). Анализ проводился в соответствии со статистическими рекомендациями EBMT.

**Результаты и обсуждение.** Кумулятивная частота (КЧ) бактериальных инфекций (БИ) составила 39,6% (95%ДИ 31,3–47,9). В многофакторном анализе поражение ЖКТ при острой РТПХ увеличивает риск БИ: ОР 2,8 (95%ДИ 1,4–5,4),  $p<0,01$ . А среди всех ИО, только БИ в группе оРТПХ значимо влияли на общую выживаемость: ОР 2,9 (95%ДИ 1,5–5,5),  $p<0,01$ . Частота колонизации ESBL-продуцирующими ГО бактериями составила 75,5% ( $n=99$ ), СРЕ — 32% ( $n=42$ ). Преимущественно представлена *K. pneumoniae* ( $n=52$ , 53%) и *E. coli* ( $n=15$ , 15%). КЧ ГО бактериальных инфекций 28,2% (95%ДИ 20,8–36,1), основной возбудитель — *K. pneumoniae* ( $n=27$ , 71%). Колонизация ESBL-продуцентами значимо увеличивает КЧ ГО бактериальных инфекций: 33,3% (95%ДИ 24,3–42,6) против 12,5% (ДИ 95% 3,9–26,2),  $p=0,0192$ . Так же как и колонизация СРЕ: 42,9% (95%ДИ 27,8–57,1) против 21,3% (95%ДИ 13,5–30,3),  $p<0,01$ . КЧ ГО инфекций кровотока (ИК) составила 12,9% (95%ДИ 7,9–19,3). Влияния колонизации ESBL ( $p=0,18$ ) и СРЕ ( $p=0,16$ ) на КЧ ИК не обнаружено. Этиология представлена *K. pneumoniae* ( $n=14$ , 82%), *P. aeruginosa* ( $n=2$ , 12%), *Acinetobacter* sp. ( $n=1$ , 6%). Среди пациентов с ИК ( $n=17$ , 100%):

совпадение по культуре между возбудителем и колонизацией в 10 из 17 случаев (59%); совпадение механизма резистентности: 8 из 17 (47%); смерть от сепсиса в 16 из 17 случаев (94%). Колонизация СРЕ значительно увеличивает 1-годовую безрецидивную летальность: 38,4% (95%ДИ 23,9–52,8) против 20,3% (95%ДИ 12,7–29,3),  $p=0,0286$ .

**Заключение.** Колонизация ГО бактериями с МЛУ значимо влияет на КЧ ГО бактериальных инфекций, но не влияет на КЧ ИК; колонизация СРЕ значимо увеличивает 1годовую безрецидивную летальность.

Таблица. Характеристика пациентов

	Группа острой РТПХ (n=131)	
	N	%
Возраст, медиана	37 (18–67)	
Мужчины	64	48,9
Женщины	67	51,1
Стандарт	85	64,9
Терапия «спасения»	46	35,1
Донор		
Harlo	24	18,3
MRD	17	13
MUD	53	40,5
MMUD	37	28,2
Источник СК		
PBSC	100	76,3
BM	31	23,7
Режим кондиционирования		
RIC	114	87
MAC	17	13
Степень РТПХ		
2	63	48
3	55	42
4	13	10
Follow-up, медиана	513 дней [22 – 2688]	

Склянная Е. В.<sup>1</sup>, Ватутин Н. Т.<sup>1</sup>, Эль-Хатиб М. А.<sup>1</sup>, Кардашевская Л. И.<sup>1</sup>, Макарова М. В.<sup>2</sup>

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНОЙ В-Крупноклеточной лимфомой низкого и низкого промежуточного риска при применении курса химиотерапии R-CHOP

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России, <sup>2</sup>ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака» Минздрава России

**Введение.** Несмотря на разработку современных химиопрепаратов и моноклональных антител частота первично резистентных лимфом, а также рецидивов остается высокой. По данным разных авторов частота первично резистентных форм диффузной В-крупноклеточной лимфомы колеблется от 32 до 65%, а ранних рецидивов от 12 до 30%.

**Цель работы.** Изучить частоту ранних рецидивов и первичной рефрактерности у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДБККЛ) низкого и низкого промежуточного риска при применении курса химиотерапии R-CHOP.

**Материалы и методы.** Были проанализированы результаты терапии 1-й линии у 30 пациентов с ДБККЛ, находившихся на стационарном лечении в отделении онкогематологии для взрослых ФГБУ «ИНВХ им. В.К. Гусака» в период с января 2018 г. по декабрь 2022 г. Средний возраст пациентов составил 42 (35; 60) года, мужчин 19 (63,3%), женщин 11 (36,7%). Все пациенты перед началом лечения имели низкий (9 человек/30,0%) или низкий промежуточный (21/70,0%) индивидуальный риск раннего прогрессирования. Конечными точками исследования были приняты рецидив заболевания в течение 1 года и отсутствие эффекта от проводимой терапии после 4 курсов химиотерапии.

**Результаты и обсуждение.** За время наблюдения конечные точки были зарегистрированы у 14/30 пациентов (46,7%, 95%ДИ 28,7–65,1%). Среди пациентов с низким риском было зафиксировано 4/9 конечные точки (44,4%, 95%ДИ 11,5–80,6%), что значимо не отличалось от пациентов с низким промежуточным риском — 10/21 (47,6%, 95%ДИ 25,9–69,8%),  $p=0,812$ . Частота ранних рецидивов составила 3/30 (10,0%, 95%ДИ 1,8–23,7%), доля в структуре конечных точек — 3/14 случаев (21,4%, 95%ДИ 3,74–8,5%), все они были отмечены у пациентов с низким промежуточным риском, что, однако, в связи с небольшим объемом выборки не показало статистической значимости,  $p=0,573$ . Частота первичной рефрактерности — 11/30 (36,7%, 95%ДИ 20,0–55,2%), в случае низкого индивидуального риска — 4/9 конечные точки (44,4%, 95%ДИ 11,5–80,6%), низкого промежуточного — 7/21 (33,3%, 95%ДИ 14,3–55,8%),  $p=0,874$ .

**Заключение.** У больных ДБККЛ низкого и низкого промежуточного риска при применении курса химиотерапии R-CHOP частота ранних рецидивов составила 10,0% (95%ДИ 1,8–23,7%), первичной рефрактерности — 36,7% (95%ДИ 20,0–55,2%). Достоверных отличий между пациентами с низким и низким промежуточным индивидуальным риском выявлено не было,  $p=0,573$  и 0,874 соответственно.

Соболева О. А., Никифорова К. А., Гальцева И. В., Меликян А. Л., Данишян К. И.

## СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ России

**Введение.** Патогенез первичной иммунной тромбоцитопении не до конца изучен. Иммунная тромбоцитопения рассматривается как синдром с различными ведущими патогенетическими факторами. В последних работах все большее влияние уделяют Т-клеточному иммунному ответу. Эффективность спленэктомии основывается на удалении места разрушения тромбоцитов и подавлении аутоиммунного процесса.

**Цель работы.** Охарактеризовать субпопуляционный состав лимфоцитов и уровень фиксированного С3 компонента комплемента у пациентов с иммунной тромбоцитопенией до и после выполнения спленэктомии

**Материалы и методы.** В исследование включено 25 пациентов, соотношение м:ж составило 1:1,8, медиана возраста 34 года. Все пациенты соответствовали критериям диагноза первичной иммунной тромбоцитопении. Исследование фиксированного на тромбоцитах С3 компонента комплемента и субпопуляционного состава лимфоцитов производили методом проточной цитофлуориметрии до спленэктомии, через 5–7 дней и через 3 месяца после оперативного вмешательства. В качестве группы сравнения использовались данные здоровых волонтеров ( $n=55$ ), группы были сопоставимы по полу и возрасту. Исследование проводили методом многоцветной проточной цитометрии с использованием 6-цветного проточного цитофлуориметра BD FACSCanto II (Beckton Dickinson, США).

**Результаты и обсуждение.** Иммунорегуляторный индекс ( $CD4^+/CD8^+$ ) был ниже у пациентов с иммунной тромбоцитопенией до выполнения спленэктомии по сравнению с группой здоровых доноров (1,54 против 1,97,  $p=0,023$ ). Количество натуральных киллеров (НК-клеток) у пациентов с иммунной тромбоцитопенией до выполнения спленэктомии было достоверно ниже по сравнению с группой здоровых доноров (0,09 против  $0,22 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p<0,0001$ ), что согласуется с данным других исследовательских групп. Роль НК-клеток в патогенезе иммунной тромбоцитопении не определена. Предполагается, что их снижение провоцирует срыв толерантности и развитие

аутоиммунного процесса. На 5–7-е сутки и через 3 месяца после спленэктомии отмечалось восстановление количества НК-клеток, более заметное при наличии ответа на спленэктомию. Количество Т-регуляторных клеток до спленэктомии у пациентов с иммунной тромбоцитопенией было несколько выше по сравнению с контрольной группой здоровых доноров ( $0,05$  против  $0,03 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,0362$ ), но отмечена высокая дисперсия показателей в группе пациентов. Отмечен более высокий уровень С3 компонента комплемента на тромбоцитах пациентов с иммунной тромбоцитопенией до выполнения спленэктомии по сравнению контрольной группой (2,9 против 2,36,  $p=0,0087$ ), причем отмечена тенденция к более высокому уровню С3 компонента у пациентов с отсутствием ответа на спленэктомию. Высокая степень дисперсии показателей субпопуляционного состава лимфоцитов и С3 компонента комплемента у пациентов с иммунной тромбоцитопенией может свидетельствовать об их патогенетической разнородности.

**Заключение.** Исследование механизмов иммунной тромбоцитопении является перспективным для подбора патогенетически обоснованных методов лечения.

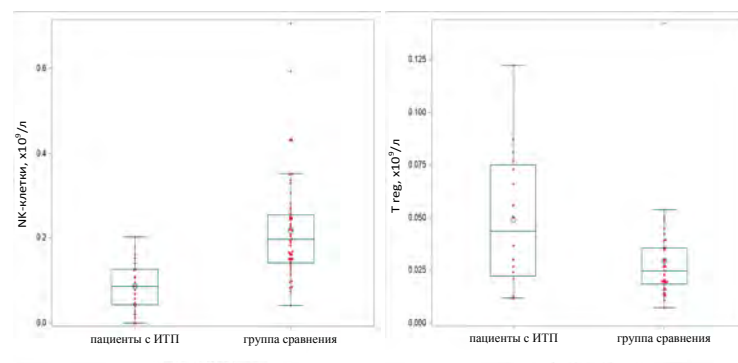


Рис.



Соловьев М. В., Менделеева Л. П., Соловьева М. В., Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Арутюнян Н. К., Старцев А. А., Крайзман А. А.,  
Мамаева Е. А., Абакумова А. В., Иругова Э. З., Паровичникова Е. Н.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В ПРОГРАММНОМ ЛЕЧЕНИИ  
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ВЫСОКОГО РИСКА (ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Внедрение в клиническую практику инновационных методов терапии ММ повысили эффективность лечения, увеличив продолжительность ОВ до 58%. Вместе с тем ММ высокого риска представляет собой сложную терапевтическую задачу, характеризуется крайне низкими параметрами выживаемости. Изучение роли алло-ТГСК в программном лечении ММ высокого риска является актуальной задачей.

**Цель работы.** Определить частоту РТПХ, связанную с алло-ТГСК летальность, продолжительность ВБП и ОВ больных ММ.

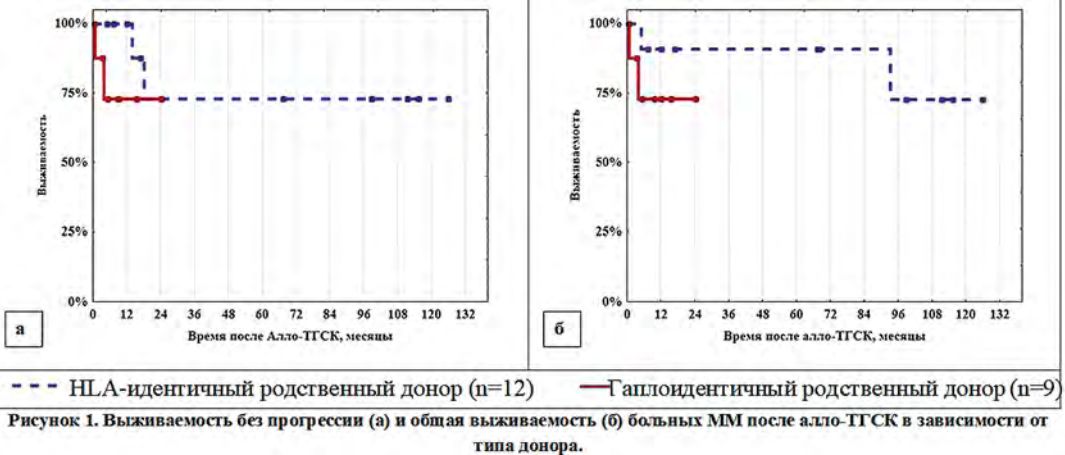
**Материалы и методы.** 21 больной ММ в возрасте 27–59 лет (медиана 41), получивших алло-ТГСК 2013–2023 гг., были включены в одноцентровое исследование. Стадия заболевания по системе D-S на момент диагностики расценена как I — у 2 больных, II — у 1, III — у 18 больных. Высокий цитогенетический риск был выявлен в 7 (33%) случаях. Медиана количества линий терапии до алло-ТГСК составила 2 (1–4). Ауто-ТГСК до выполнения алло-ТГСК выполнялась 90% больных ММ. Перед выполнением алло-ТГСК достижение ПР констатировано у 4 больных, ОХЧР — в 8 случаях, ЧР — у 7 больных, минимальный ответ и прогрессия — по 1 случаю. Алло-ТГСК от родственного полностью совместимого HLA-идентичного донора выполнена 12 пациентам, от родственного гаплоидентичного — 9 больным. Детальная характеристика представлена в табл.

**Результаты и обсуждение.** На момент анализа живы 17 больных, 16 (94%) из них сохраняют ремиссию продолжительностью от 1 до 126 месяцев. У 2 больных была диагностирована прогрессия через 14 и 18 месяцев после алло-ТГСК. Смерть констатирована в 4 случаях — 2 от инфекционных осложнений, 1 — рефрактерная РТПХ, 1 — прогрессия ММ. Летальность, связанная с алло-ТГСК, составила 14,3%. Острая РТПХ констатирована в 7 (33%) случаях, при этом в группе родственных полностью HLA-совместимых алло-ТГСК частота оРТПХ — 42% против 22% в группе гаплоидентичных родственных алло-ТГСК. После выполнения алло-ТГСК лучший противоопухолевый ответ был представлен: сПР — у 14 (78%) больных, ПР — в 2 (11%) случаях, ОХЧР — у 2 (11%) больных. Рисунок иллюстрирует параметры ВБП и ОВ больных ММ после алло-ТГСК. 2-летняя ВБП больных независимо от типа донора составила 74% (медиана не достигнута), медиана длительности наблюдения за больными после алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора превышает 8 лет, 10-летняя ОВ в этой группе составила 74%.

**Заключение.** Трансплантация алло-ГСК при ММ высокого риска может рассматриваться в качестве одного из методов терапии: в 67% случаев наблюдалось углубление ответа до сПР. Продолжительность ВБП превышает 70% в течение 10 лет наблюдения после алло-ТГСК. Частота развития оРТПХ была выше при выполнении алло-ТГСК от родственных HLA-идентичных доноров по сравнению с гаплоидентичными родственными донорами. Это может быть связано с режим профилактики РТПХ, претерпевшим существенные изменения в последние годы. Летальность, связанная с алло-ТГСК у больных ММ составила 14,3%. Первые результаты диктуют необходимость продолжения исследования эффективности алло-ТГСК в современном алгоритме терапии ММ высокого риска, включая выполнение трансплантации от гаплоидентичных родственных доноров.

Таблица. Клиническая характеристика больных ММ, включенных в исследование

Исследуемые параметры	HLA-идентичный родственный донор (n=12)	Гаплоидентичный родственный донор (n=9)
Возраст (лет), медиана и диапазон значений	40 (27–58)	46 (28–59)
Пол (м/ж)	8/4	4/5
Стадия по ISS:		
I	2	1
II	3	2
III	3	4
Нет данных	4	2
Цитогенетический риск:		
стандартный	5	2
высокий	2	2
double/triple hit	1	2
Нет данных	4	3
Костная плазмцитома	3 (25%)	5 (55,5%)
Ауто-ТГСК в анамнезе	11 (92%)	8 (89%)
Количество линий терапии до алло-ТГСК	2 (2–4)	2 (1–4)
Противоопухолевый ответ перед алло-ТГСК:		
сПР	–	1 (11%)
ПР	2 (16,7%)	1 (11%)
ОХЧР	3 (25%)	5 (56%)
ЧР	5 (41,6%)	2 (22%)
МО или прогрессия	2 (16,7%)	–
Применение таргетных препаратов перед алло-ТГСК:		
Бортезомиб	12 (100%)	9 (100%)
Леналидомид/талидомид	11 (91,7%)	7 (77,8%)
Даратумумаб	–	4 (44%)
Изатуксимаб	2 (16,7%)	1 (11%)
Помалидомид	3 (25%)	3 (33%)
Иксзацимид	1 (8%)	2 (22%)
Карфилзомиб	–	1 (11%)
Режим кондиционирования:		
FluBuATG	8	–
FluBu	4	8
MeITreoFlu	–	1
Схема профилактики РТПХ:		
Циклофосфан (ЦФ)	8	–
ЦФ+ циклоспорин + микрофенолата мофетил	4	8
Ритуксимаб + тоцилизумаб+ абатацепт	–	1
Частота констатации РТПХ:		
острая	5 (42%)	2 (22%)
хроническая	6 (50%)	1 (11%)
Рецидив ММ	2 (16,7%)	0
Смерть	2 (16,7%)	2 (22%)



Соловьева М. В., Соловьев М. В., Якутик И. А., Бидерман Б. В., Рисинская Н. В., Никулина Е. Е., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Менделеева Л. П.

## ПОТЕРЯ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТИ И МУТАЦИИ В ГЕНАХ RAS-ERK-КАСКАДА В ОПУХОЛИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Изучение молекулярно-генетической характеристики клеток в различных очагах опухолевого роста является актуальным направлением при множественной миеломе (ММ). Представляется важным исследование потери гетерозиготности (ПГ) и сопоставление данных с мутационным статусом генов RAS-ERK-каскада и цитогенетическими aberrациями.

**Цель работы.** Исследовать потерю гетерозиготности и мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* в субстрате опухоли различной локализации при ММ.

**Материалы и методы.** В одноцентровое исследование с октября 2021 по июнь 2023 г. включен 91 пациент с симптоматической ММ (37 мужчин, 54 женщины) в возрасте от 35 до 84 лет (медиана — 58). Проведено FISH-исследование CD138+ клеток костного мозга с использованием ДНК-зондов для выявления транслокаций 14q32/IgH, 8q24/MYC, делеций 17p13/TP53, 13q14, 1p32, амплификации 1q21 и множественных трисомий. При обнаружении t(4;14), t(14;16), del17p13, амплификации 1q21 больного относили к группе высокого риска. Была выделена ДНК из образцов опухоли различной локализации: CD138+клетки костного мозга, сцДНК, плазмочитомы костная (n=10), экстрамедуллярная (n=6). В различных образцах опухоли определяли ПГ и мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*. STR-профиль ДНК из полученных образцов исследовали относительно STR-профиля контрольной ДНК, выделенной из буккального эпителия, методом мультиплексной STR-ПЦР при помощи набора COReDIS Plus с последующим фрагментным анализом. Мутации в генах *KRAS* и *NRAS* изучали методом секвенирования по Сэнгеру и методом высокопроизводительного секвенирования. Мутацию

*BRAF* V600E определяли методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени.

**Результаты и обсуждение.** Аберрантные локусы с ПГ определялись во всех случаях в ДНК плазмочитомы, у 71% больных в костном мозге и у 55% пациентов в опухолевой сцДНК. Мутации в генах RAS-ERK-каскада выявлены у 41% пациентов с ММ. Проведен анализ парных образцов опухоли (сцДНК и CD138+ клетки костного мозга) 39 пациентов с впервые диагностированной ММ. У 21 больного в костном мозге обнаружены мутации какого-либо из трех генов, при этом у пяти пациентов (24%) аналогичные мутации выявлены и в парном образце опухолевой сцДНК в плазме. В 4 случаях выявлены мутации в генах *KRAS* и *NRAS* в опухолевой сцДНК в плазме при отсутствии таких же мутаций в костном мозге. Проанализирован мутационный статус трех генов в 16 образцах плазмочитом (10 — костных, 6 — экстрамедуллярных). В образцах костных плазмочитом выявлялись только мутации в гене *KRAS* (30% случаев), а в образцах экстрамедуллярных плазмочитом — только мутации в гене *NRAS* (50% случаев). У 36% больных с мутациями в гене *KRAS* обнаружены цитогенетические aberrации высокого риска. При этом в случаях выявления мутаций в гене *NRAS* признаки миеломы высокого риска (цитогенетические aberrации высокого риска/экстрамедуллярное поражение) определялись у 66,7% больных.

**Заключение.** При выявлении мутаций в генах *NRAS*, *KRAS*, *BRAF* в костном мозге у 24% больных аналогичные мутации детектируются и в опухолевой сцДНК в плазме. Прослежена тенденция к более частому обнаружению признаков миеломы высокого риска при наличии мутации в гене *NRAS* по сравнению с мутированным статусом гена *KRAS*.

Суренков А. А., Орел Е. Б., Двирнык В. Н., Яковлева Е. В., Лихачева Е. А., Яструбинская О. И., Дмитриева О. С., Андреев Н. В., Зозуля Н. И.

## ПРИОБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ: РЕДКАЯ ПРИЧИНА ПОСЛЕРОДОВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Приобретенная гемофилия (ПГ) — редкая коагулопатия, обусловленная спонтанным образованием поликлональных антител (ингибиторов) к эндогенному FVIII, что клинически проявляется опасными для жизни кровотечениями у пациентов без предшествующих нарушений гемостаза в анамнезе. Ежегодная заболеваемость ПГ во всем мире составляет 1–4 случая на 1 млн. населения, среди которых 7–11% приходится на пациенток с послеродовой ПГ.

**Цель работы.** Представить результаты клинико-лабораторного обследования и лечения пациенток с послеродовой ПГ.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 18 женщин в возрасте от 19 до 40 лет (медиана — 30 лет) с диагнозом послеродовая ПГ, которые наблюдались в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2007 по 2023 г. Диагноз устанавливался на основании впервые возникшего геморрагического синдрома в течение года после родов, который сочетался с изолированным удлинением АЧТВ, снижением активности FVIII <50% и наличием ингибитора FVIII ≥0,6 БЕ. Тяжесть геморрагического синдрома по характеру и выраженности клинических проявлений оценивалась в соответствии с классификацией ВОЗ по двум обобщенным критериям: незначительные (легкие и умеренные) и тяжелые (большие и жизнеугрожающие) кровотечения. Ремиссия констатировалась при достижении активности FVIII ≥50% и титра ингибитора FVIII <0,6 БЕ.

**Результаты и обсуждение.** Время до возникновения первых клинических проявлений у 16 (89%) пациенток составило от 0 до 4 мес. после родов и у 2 (11%) пациенток — 6 и 8 мес. (медиана — 1,5 мес.). Дебют геморрагического синдрома у 11 (61%) пациенток наблюдался

после первых родов, у 5 (28%) — после вторых и у 2 (11%) — после третьих. Время от появления первых симптомов до верификации диагноза составило от 1 до 40 нед. (медиана — 4 нед.). Клиническая картина представлена гематомным типом кровоточивости у 13 (72%) женщин, реже отмечались маточные кровотечения — у 8 (44%), экхимозы и петехии — у 5 (28%), гематурия — у 1 (6%), кровоточивость десен — у 1 (6%), носовое кровотечение — у 1 (6%) и гемартроз — у 1 (6%). Тяжелые кровотечения встречались у 11 (61%) пациенток, незначительные — у 7 (39%). Активность FVIII варьировала в диапазоне от 0,1% до 5,4% (медиана — 0,9%), титр ингибитора FVIII — от 1,6 БЕ до 1740 БЕ (медиана — 25 БЕ). Отмечалось увеличение концентрации vWF у 11 (61%) обследованных. Динамическое наблюдение проводилось за 12 пациентками. У 5 (42%) была констатирована спонтанная ремиссия на фоне только гемостатической терапии. У 7 (58%) по причине роста титра ингибитора и прогрессирования геморрагического синдрома проводилась эрадикационная терапия. Терапевтическая ремиссия была достигнута у 6 из 7 (86%) женщин. Пациентке с резистентным течением заболевания, после нескольких курсов моно- и комбинированной эрадикационной терапии, выполнялась профилактическая гемостатическая терапия эмицизумабом (off-label) с удовлетворительным эффектом.

**Заключение.** Полученные данные демонстрируют клинико-лабораторные особенности пациенток с послеродовой ПГ, которые могут быть полезны не только для повышения осведомленности врачей о данной патологии, но и необходимы для своевременной верификации диагноза и выбора правильной тактики лечения.

Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Галстян Г. М., Латышквич О. А., Фидарова З. Т., Махиня С. А., Алешина О. А., Исинова Г. А., Кашлакова А. И., Семенова А. А., Лучкин А. В., Лукьянова И. А., Кохно А. В., Соколов А. Н., Абрамова А. В.

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ, ДИАГНОСТИРОВАННЫМИ НА РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** До начала использования цитостатических препаратов вопрос о тактике терапии беременных с острыми лейкозами (ОЛ) не возникал, т.к. смерть женщины наступала быстро вне зависимости от медицинского вмешательства, однако уже с 1950-х годов прошлого столетия удавалось пролонгировать беременность до момента родоразрешения на фоне сдерживающей терапии и трансфузий компонентов крови. В настоящее время общепринятым считается подход, в соответствии с которым при диагностике ОЛ в I триместре показано прерывание беременности по медицинским показаниям, во II триместре беременности и на ранних сроках III триместра (до 33–34 нед) индукционную химиотерапию (ХТ) ОЛ проводят на фоне беременности в тех же дозах, что и небеременным, а на более поздних сроках — выполняют родоразрешение до начала ХТ. Выбор тактики ведения беременности, способа родоразрешения определяется этапом терапии ОЛ, гематологическими показателями, а также общим состоянием матери и плода.

**Цель работы.** Оценить исходы беременности у пациенток с ОЛ в зависимости от различных факторов.

**Материалы и методы.** В период с 1990 по 2021 г. включено 102 пациентки с ОЛ, которым во время беременности диагноз ОЛ был установлен впервые ( $n=98$ ) или диагностирован рецидив ОЛ ( $n=4$ ), из них в I триместре — у 9 женщин (8,8%), во II — у 45 (44,1%) и в III — у 48 женщин (47,1%). ОМЛ —  $n=50$ , ОПЛ —  $n=15$ , ОЛЛ —  $n=37$ . Медиана срока беременности на момент диагностики ОЛ — 27 (5–40) нед. Лечение 88 из 102 пациенток (86,3%) было выполнено в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и 14 пациенток (13,7%) в региональных центрах-участниках Российской исследовательской группы по лечению ОЛ.

**Результаты и обсуждение.** Исходы беременности в зависимости от срока беременности в дебюте ОЛ и времени начала ХТ представлены в табл. У 41,2% женщин ХТ была начата после завершения беременности: в 69,1% — после рождения живого ребенка, в 23,8% — после прерывания беременности и в 7,1% — после антенатальной гибели плода. ХТ при пролонгировании беременности была начата у 58,8% женщин. У 88,3% из них беременность завершилась рождением

живого ребенка, у 1,7% — самопроизвольным выкидышем и у 10,0% произошла антенатальная гибель плода. К моменту родоразрешения у 37,6% была достигнута ремиссия ОЛ, у 62,4% родоразрешение было выполнено вне ремиссии. Поскольку всем пациенткам при диагностике ОЛ в I триместре беременности было выполнено ее прерывание, анализ исходов беременности выполнен у 93 пациенток, у которых ОЛ был диагностирован после 13 недель. Среди которых беременность завершилась рождением живого ребенка у 88,2% — при диагностике ОЛ в III триместре — в 96,0%, а во II — в 79,5% случаев. При ОМЛ беременность завершилась рождением ребенка у 87,2%, при ОПЛ — 71,4%, при ОЛЛ — 96,9%, а частота случаев антенатальной гибели плода и аборт после 13 недель гестации у пациенток с ОМЛ (в том числе ОПЛ) и ОЛЛ значительно не отличались — 14,7% и 3,1% ( $p=0,17$ ).

**Заключение.** Мультидисциплинарный подход к ведению и лечению ОЛ у беременных женщин позволяет начиная со II триместра в большинстве случаев обеспечить благоприятный исход беременности в виде рождения живого ребенка вне зависимости от варианта ОЛ.

Таблица. Исходы беременности у пациенток с ОЛ в зависимости от срока беременности в дебюте заболевания и времени начала ХТ

Параметр	Все беременные (n=102)	Срок беременности на момент диагностики острого лейкоза		
		I триместр (n=9)	II триместр (n=44)	III триместр (n=49)
Химиотерапия во время беременности				
Всего, n (%)	60 (58,8)	–	41 (93,2)	19 (38,8)
Рождение живого ребенка, n (%)	53 (88,3)	–	35 (85,4)	18 (94,7)
Самопроизвольный аборт, n (%)	1 (1,7)	–	1 (2,4)	–
Антенатальная гибель плода, n (%)	6 (10,0)	–	5 (12,2)	1 (5,3)
Химиотерапия после окончания беременности				
Всего, n (%)	42 (41,2)	9 (100)	3 (6,8)	30 (61,2)
Рождение живого ребенка, n (%)	29 (69,1)	–	–	29 (96,7)
Медицинский аборт, n (%)	9 (21,4)	8 (88,9)	1 (33,3)	–
Самопроизвольный аборт, n (%)	1 (2,4)	1 (11,1)	–	–
Антенатальная гибель плода, n (%)	3 (7,1)	–	2 (66,7)	1 (3,2)

Фидарова З. Т., Михайлова Е. А., Лучкин А. В., Латышев В. Д., Лукина Е. А., Абрамова А. В., Бессмертный Д. К., Гальцева И. В., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ АНТИТИМОЦИТАРНЫМ ГЛОБУЛИНОМ И ИНГИБИТОРАМИ C5-КОМПОНЕНТА КОМПЛЕМЕНТА БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ И ПНГ-СИНДРОМОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Приобретенная апластическая анемия (АА) и пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — два связанных неопухолевых заболевания системы крови, характеризующихся костномозговой недостаточностью, развившейся в результате аутоиммунной Т-клеточной агрессии. Границы между АА и ПНГ часто бывают размытыми, а сами заболевания могут сосуществовать одновременно, или же переходить из одного в другое с течением времени. В связи с чем подходы к терапии также должны быть своевременными как для АА, так и ПНГ.

**Цель работы.** Оценка эффективности проведения комбинированной ИСТ на фоне патогенетической терапии ингибиторами системы комплемента.

**Материалы и методы.** С января 2021 г. по сентябрь 2023 г. в НМИЦ гематологии проведено 7 курсов комбинированной ИСТ (АТГ+ ЦсА) апластической анемии больным с клинически значимой ПНГ, на фоне проводимой терапии ингибиторами C5-компонента комплемента. Медиана возраста 32 (25–53) года, М/Ж: 4/3. Медиана длительности заболевания составила на момент анализа составила 45 (24–264) мес. Всем больным во время курса АТГ продолжалась

терапия C5-ингибиторами (экулизумаб  $n=5$ , равулизумаб  $n=2$ ): медиана длительности терапии составила 5 (2–72) месяцев. Медиана длительности заболевания до проведения первого курса АТГ — 7 (3–72) месяцев. Ранее курс АТГ был проведен 4 из 7 больных — у всех четверых была достигнута ремиссия.

**Результаты и обсуждение.** Проведение курса АТГ не спровоцировало развитие прорывного гемолиза или другого осложнения ПНГ. Ответ на комбинированную ИСТ достигнут у 3 из 7 больных: частичная ремиссия АА ( $n=2$ ), гематологическое улучшение ( $n=1$ ). Медиана длительности заболевания среди неответивших больных составила 251 (120–265) против 16 (12–34) мес. Алло-ТГСК от неродственного донора выполнена одной больной, двум — планируется, т.к. отсутствует полностью или частично совместимые доноры в настоящее время.

**Заключение.** Проведение сочетанной терапии антиtimoцитарным глобулином и C5-ингибиторами эффективно и безопасно для лечения впервые выявленной апластической анемии с ПНГ-синдромом. Развитие позднего рецидива апластической анемии, сопровождающегося клинически значимой ПНГ, возможно требует более раннего применения трансплантационных технологий.



Хайретдинов Р. К., Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Кузьмин В. П., Кривова С. П., Давыдкин И. Л.

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СИНДРОМА АНЕМИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ НА ФОНЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Самарский государственный медицинский университет

**Введение.** По литературным данным, синдром анемии распространен среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). 18–32% ЛЖВ без СПИД и 48–85% ЛЖВ с клиническими проявлениями СПИДа страдают анемией по сравнению с 15–17% людей, живущих без ВИЧ-инфекции. Оценка факторов риска развития анемии: возраст, стадия ВИЧ-инфекции, использование антиретровирусной терапии (АРТ), пол и наркозависимость датируются в основном периодом до или в начале эры АРТ. Предыдущие исследования выявили связь между анемией, смертностью, качеством жизни, деменцией и вирусрезистентностью среди ЛЖВ. Причины анемии среди ЛЖВ многофакторны. Нарушение регуляции иммунитета во время ВИЧ-инфекции может увеличить риск гемолитических анемий; инфекции — анемии хронических воспалительных заболеваний. Кровопотери среди ЛЖВ нередки и могут возникать в результате опухолевого процесса или поражений желудочно-кишечного тракта при оппортунистических инфекциях. Дополнительные механизмы развития анемии, связанной с ВИЧ, включают дефицит витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты или железа.

**Цель работы.** Оценить факторы риска развития анемий у ЛЖВ на фоне АРТ.

**Материалы и методы.** В проспективное клиническое исследование были включены 151 человек с ВИЧ-инфекцией, наблюдавшихся с 2016 по 2022 год в Самарском областном гематологическом центре, в возрасте от 25 до 60 лет, 75 женщин и 76 мужчин. 95% исходно не имели анемии, которая в последствии развилась, у 5% имелась анемия легкой степени. 17% были инфицированы ВГС и 98% получали

АРТ. Был проведен регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Потенциальные факторы риска включали: пол, индекс массы тела, статус курения, употребление алкоголя и запрещенных наркотиков, ко-инфекцию вируса гепатита С (ВГС), поражение почек, количество CD4 клеток, вирусная нагрузка (ВН).

**Результаты и обсуждение.** В результате исследования показано что факторы, как пожилой возраст, женский пол, ко-инфекция ВГС, более низкое количество клеток CD4, ВН  $\geq 400$  копий/мл и более низкая СКФ была связана с повышенным риском развития анемии. Более низкое количество клеток CD4 ранее было идентифицировано как фактор риска анемии. Наше наблюдение подтверждает эти результаты, однако мы сообщаем о гораздо большем увеличении риска анемии (HR = 8,40, 95%CI: 6,85, 10,51) и тяжелой анемии (HR = 15,53, 95%CI: 11,56–20,92) среди ЛЖВ с CD4  $< 100$  клеток/мм<sup>3</sup>, чем было показано в более ранних работах. Особо высокий риск отмечается у женщин. Рекомендуемое в настоящее время лечение хронического гепатита С имеет известные побочный эффект в виде анемии. Мы не обнаружили связи риска развития анемии с ожирением, употреблением алкоголя и психоактивных веществ. Курение в настоящее время связано с небольшим увеличением уровня гемоглобина с течением времени, но не выявили каких-либо измеримых различий в риске наступления анемии.

**Заключение.** Общий анализ крови следует регулярно контролировать у ЛЖВ, особенно у которых есть один или несколько факторов риска развития анемии, чтобы можно было своевременно начать лечение и снизить летальность и улучшить качество жизни.

Челышева Е. Ю.<sup>1</sup>, Ломаи Е. Г.<sup>2</sup>, Морозова Е. В.<sup>3</sup>, Кузьмина Е. А.<sup>1</sup>, Шухов О. А.<sup>1</sup>, Петрова А. Н.<sup>1</sup>, Читанова Т. В.<sup>4</sup>, Власова Ю. Ю.<sup>3</sup>, Сбитякова Е. И.<sup>2</sup>, Лазорко Н. С.<sup>2</sup>, Немченко И. С.<sup>1</sup>, Быкова А. В.<sup>1</sup>, Гурьянова М. А.<sup>1</sup>, Туркина А. Г.<sup>1</sup>

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АСЦИМИНИБА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ УПРАВЛЯЕМОГО ДОСТУПА (МАР) В РОССИИ

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России, <sup>3</sup>Клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, <sup>4</sup>ГБУЗ «КОД № 1, г. Краснодар»

**Введение.** Выбор терапии у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) после  $\geq 2$  линий лечения ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) или с мутацией T315I ограничен. Учитывая эффективность и хорошую переносимость первого аллостерического ингибитора BCR::ABL1 асциминиба (АСЦ) у больных в хронической фазе (ХФ) в исследованиях I–III фазы, данные реальной клинической практики представляют особый интерес.

**Цель работы.** Представить обновленные результаты применения АСЦ в 3 центрах России в рамках программы управляемого доступа (Managed Access Program — МАР) у больных ХФ ХМЛ.

**Материалы и методы.** В МАР включены больные с резистентностью/непереносимостью  $\geq 2$  линий ИТК или с мутацией T315I после  $\geq 1$  ИТК. Из анализа были исключены пациенты, у которых когда-либо отмечалась фаза акселерации (ФА) или бластный криз (БК) согласно критериям ELN 2020 и пациенты после алло-ТКМ. Дозы АСЦ составляли 40 мг  $\times$  2 р/сут у больных без мутации T315I (группа 40 $\times$ 2) и 200 мг  $\times$  2 р/сут у больных с мутацией T315I (группа 200 $\times$ 2). Оценивали выживаемость без прогрессии до ФА/БК (ВБП), кумулятивную частоту достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО, эквивалент МО2 или BCR::ABL1 $\leq 1\%$ ), большого (БМО) и глубокого молекулярного ответа (ГМО).

**Результаты и обсуждение.** Из 82 участников программы МАР в анализ включено 52 с ХФ ХМЛ (табл. 1). При медиане наблюдения 26 мес (диапазон 1,5–49) умерших пациентов не было. Двухлетняя ВБП составила 97% и 88% в группах 40 $\times$ 2 и 200 $\times$ 2 соответственно. В группе 40 $\times$ 2 12/35 пациентов прекратили прием АСЦ: у 10 — неудача терапии, 1 — прогрессия до ФА, 1 — алло-ТКМ. В группе 200 $\times$ 2 6/17 пациентов прекратили прием АСЦ: у 4 — неудача терапии, у 1 — прогрессия до ФА, у 1 — алло-ТКМ. Кумулятивная частота ПЦО/БМО/ГМО к 24 мес составила 61%/40%/19% в группе 40 $\times$ 2 и 55%/53%/35%

в группе 200 $\times$ 2. Ни у кого из больных не потерял ранее достигнутый ответ. Значимые различия по БМО в зависимости от предлеченности понатинибом отмечены в группе 200 $\times$ 2 ( $p=0,0017$ , рис. 1); достижение БМО у больных с наилучшим МО BCR::ABL1 $<10\%$  vs BCR::ABL1 $>10\%$  в анамнезе было значимо выше в обеих дозовых группах ( $p=0,045$ ). У 7/35 пациентов в группе 40 $\times$ 2 без БМО эскалация дозы до 80–100 мг  $\times$  2 р/сут не привела к достижению БМО. У 4 больных из группы 200 $\times$ 2 со стабильным ( $\geq 1$  года) ГМО после снижения дозы АСЦ до 100 мг  $\times$  2 р/сут не отмечалось потери ГМО при наблюдении в течение 1,5 года. За время терапии АСЦ у 4 пациентов в группе 40 $\times$ 2 появились новые мутации BCR::ABL1 (A337T, G250A, T315I, F311L,

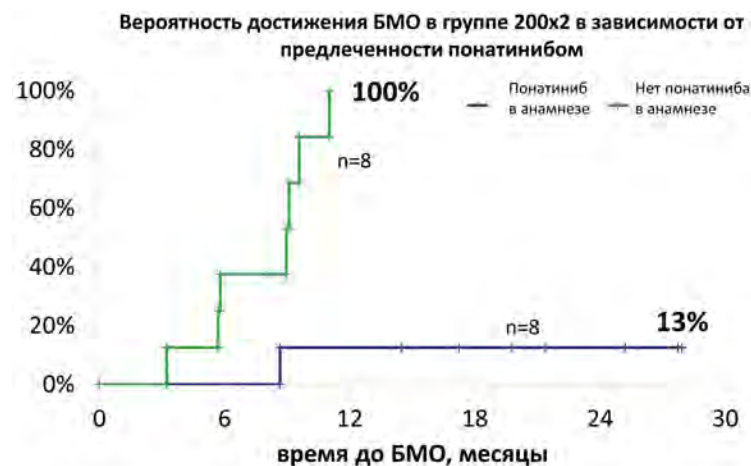


Рис.

у 1 — E255K, M244V, F311L), в группе 200×2 новых мутаций не было.

Таблица 1. Исходные характеристики 52 больных ХФ ХМЛ, получающих асциминиб 40 мг х 2 раза в сутки и 200 мг х 2 раза в сутки

Характеристики		40×2 (n=35)	200×2 (n=17)
Возраст, медиана (мин-макс)		48 (27–85)	49 (32–71)
Пол, женщина, n (%)		22 (63)	14 (56)
Длительность ХМЛ до асциминиб, медиана (мин-макс), годы		8,2 (0,9–19)	5,8 (0,8–34,7)
Число ИТК до асциминиб, n (%)	≤2	4 (11)	6 (35)
	3	6 (17)	5 (30)
	≥4	25 (71)	6 (35)
Мутации BCR::ABL1, n (%)	T315I	1 (3)*	17 (100)
	Другие, кроме T315I	7 (20)	2 (12)
Понатиниб в анамнезе, n (%)		13 (37)	9 (53)
Уровень BCR::ABL1 на скрининге, n (%)	<1%	7 (19)	2 (16)
	≥1 –<10%	7 (16)	1 (24)
	≥10%	21 (65)	14 (60)
Лучший уровень BCR::ABL1 в анамнезе, n (%)	<1%	14 (51)	7 (48)
	≥1 –<10%	14 (33)	4 (28)
	≥10%	7 (16)	6 (24)

\*О наличии T315I стало известно на 3 месяце лечения, после чего доза АСЦ увеличена до 200 мг 2 р/сут. ХФ — хроническая фаза, ХМЛ — хронический миелолейкоз, ИТК — ингибиторы тирозинкиназы.

НЯ, связанные с АСЦ, выявлены у 22/35 и 8/17 пациентов в группах 40×2 и 200×2 соответственно, без существенных различий по спектру и частоте (табл. 2). Никто из пациентов не прекратил прием АСЦ из-за токсичности. Снижение дозы АСЦ в связи с НЯ 2–4 ст было у 4 пациентов из группы 40×2 и 1 из группы 200×2.

**Заключение.** АСЦ показал эффективность и хорошую переносимость у больных ХФ ХМЛ с неудачей терапии ≥2 ИТК, в том числе с мутацией T315I. У больных с неудачей терапии понатинибом в анамнезе вероятность ответа на терапию АСЦ была снижена. Снижение дозы АСЦ было безопасным у больных со стабильным ГМО.

Таблица 2. Наиболее частые нежелательные явления (НЯ) у 52 больных ХМЛ ХФ в программе MAP

Вид НЯ	Группа 40 мг 2 р/сут (n=35)		Группа 200 мг 2 р/сут (n=17)	
	НЯ 1–4 степени, n (%)	НЯ 3–4 степени, n (%)	НЯ 1–4 степени, n (%)	НЯ 3–4 степени, n (%)
Тромбоцитопения	11 (32)	6 (17)	3 (18)	0
Нейтропения	7 (20)	4 (11)	2 (12)	2 (12)
Гиперхолестеринемия	4 (11)	0	2 (12)	0
Анемия	2 (6)	0 (2)	0	0
Артериальная гипертензия	2 (5)	2 (5)	1 (6)	0

Черепанова В. В.<sup>1</sup>, Курышева М. А.<sup>2</sup>

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ГЕПАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

<sup>1</sup>Университет Лобачевского, Нижний Новгород, Россия, <sup>2</sup>ГБУЗ НО ГКБ № 30, 33, Нижний Новгород

**Введение.** Анемия у пациента с патологией печени является клинически значимой, но часто упускаемой из виду клинической особенностью, утяжеляя течение заболеваний из-за развития гипоксического синдрома. Причинами анемии у пациентов являются печеночная недостаточность, спленомегалия, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (КВРВП), нарушение обмена железа, фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub>, токсическое действие алкоголя и лекарственных средств.

**Цель работы.** Изучить распространенность и структуру анемического синдрома у стационарных больных с патологией печени.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось путем ретроспективного изучения историй болезни 980 больных, проходивших лечение в ГБУЗ НО ГКБ № 30, 33 в период с 2000 по 2020 г. Критерии включения: наличие патологии печени и синдрома анемии, которая определялась по уровню гемоглобина (менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин).

**Результаты и обсуждение.** Анемия как фоновое или сопутствующее заболевание выявлена у стационарных пациентов с патологией печени в 524 случаях (53,4%). Возраст пациентов 18–77 лет, из них

женщин 40,6%, мужчин 59,4%. Анемия встречалась при следующей патологии печени: гепатит — 7,6%, фиброз — 7,3%, цирроз — 85,1%. Этиология гепатита/цирроза при наличии анемии: токсический (алкоголь, лекарства) — 40,2%, вирусы гепатитов В и С — 37,6%, неалкогольная жировая болезнь печени — 17,5%, аутоиммунные заболевания — 4,7%. Анемия легкой степени тяжести была выявлена у 67,1% больных, средней тяжести у 9,6%, тяжелая — у 23,3% (постгеморрагическая при КВРВП). У 48,3% больных наблюдалась железодефицитная анемия, у 39,2% — анемия хронических заболеваний, в 8,3% случаев мегалобластная анемия, в 4,2% — гемолитическая анемия.

**Заключение.** Анемия — распространенная патология у стационарных гепатологических больных (52,7%), чаще встречается при циррозе печени токсического и вирусного генеза. Частота и степень тяжести анемии увеличивается с нарастанием печеночной недостаточности и портальной гипертензии. В структуре анемии преобладают железодефицитная и анемия хронических заболеваний. Лечение основного заболевания печени — это основа терапевтического подхода, при необходимости используют трансфузионную терапию, препараты железа, фолатов, В<sub>12</sub>, эритропоэтины.

Шакирова А. И.<sup>1</sup>, Лаушкина В. О.<sup>1</sup>, Гапоненко И. Н.<sup>1</sup>, Комарова Я. В.<sup>1</sup>, Епифановская О. С.<sup>1</sup>, Сеничкина Д. А.<sup>1</sup>, Сергеев В. С.<sup>1</sup>, Муслимов А. Р.<sup>1</sup>, Онопченко А. В.<sup>2</sup>, Щелина Е. В.<sup>2</sup>, Острова С. А.<sup>2</sup>, Бреднева О. Г.<sup>2</sup>, Васютина М. Л.<sup>2</sup>, Лепик К. В.<sup>1</sup>, Торопова Я. Г.<sup>2</sup>, Попова М. О.<sup>1</sup>, Кулагин А. Д.<sup>1</sup>

МЫШИ NBSGW КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ СЕРИЙНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, <sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

**Введение.** Генная терапия на основе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) становится мощной и универсальной стратегией лечения заболеваний человека. Терапевтический подход заключается в сборе ГСК пациента, их генноинженерной модификации *ex vivo* с последующей аутологичной трансплантацией. ГСК обеспечивают стабильный резервуар генетически модифицированных клеток, потенциально способный обеспечить эффект в течение всей жизни реципиента. В доклинических исследованиях безопасность таких продуктов оценивают *in vivo* методом трансплантации ГСК человека иммунодефицитным мышам. Единственным подходом, позволяющим оценить долгосрочный эффект такого метода лечения на этапе *in vivo* доклинических исследований, является серийная трансплантация модифицированных ГСК линиям мышей с глубоким врожденным иммунодефицитом.

**Цель работы.** Целью работы было разработать модель и методику выполнения серийной трансплантации ГСК мышам NBSGW (NOD.B6.SCID Il2γ<sup>−/−</sup>KitW41/W41), поддерживающим приживление ГСК человека без предварительного облучения.

**Материалы и методы.** Первый этап протокола включал выполнение мышам NBSGW первичной трансплантации CD34<sup>+</sup> ГСК человека в дозе 1×10<sup>6</sup> клеток на животное. Через 20 недель после инфузии животным проводили оценку приживления клеток человека в костном мозге (КМ) методом проточной цитофлуориметрии. Далее, для выполнения серийной трансплантации было выбрано 4 особи со средним уровнем химеризма 85,5±7,8%. Костный мозг для процедуры выделяли из бедренных костей животных, пулировали и вводили реципиентам внутривенно в дозе 2×10<sup>6</sup> ядросодержащих клеток на мышь (N=8). Предварительно животные-реципиенты для серийной

трансплантации были разделены на две равные группы, одна из которых получила облучение дозой 140 cGy (X-rad) за 4 ч перед инфузией. Приживление клеток человека в КМ, периферической крови и селезенке оценивали через 14 недель после серийной трансплантации.

**Результаты и обсуждение.** За время наблюдения случаев гибели животных или признаков неблагополучия зафиксировано не было. У всех животных отмечено приживление трансплантата на уровне от 0,5 до 33,6%, причем без значимых отличий в группах с облучением и без такового ( $10,8 \pm 15,2\%$  vs.  $3,9 \pm 4,3\%$  соответственно,  $p=0,441$ ). В селезенке доля hCD45<sup>+</sup> клеток после серийной трансплантации составляла  $8,0 \pm 1,3\%$  в группе с облучением и  $7,3 \pm 3,4\%$  в группе без облучения, в периферической крови  $0,5 \pm 0,3\%$  и  $0,2 \pm 0,1\%$  для каждой

группы соответственно также без статистических значимых отличий ( $p=0,741$  и  $p=0,164$  для селезенки и периферической крови соответственно). Анализ субпопуляционного состава клеток костного мозга мышей NBSGW показал преобладание клеток В-линейной дифференцировки ( $66 \pm 22,4\%$ ). Клетки моноцитарной линии дифференцировки (CD14<sup>+</sup>) были представлены у 3 из 4 (75%) животных в группе без облучения в доле  $5,2 \pm 5,3\%$ , и у всех животных в группе с облучением на уровне  $5,7 \pm 6,6\%$ .

**Заключение.** Разработана модель и методология выполнения серийной трансплантации ГСК мышам NBSGW с высокими показателями эффективности. Созданные протоколы могут быть востребованы при разработке продуктов генной и клеточной терапии на основе ГСК.

Шипунова И. Н.<sup>1</sup>, Дорофеева А. И.<sup>1</sup>, Савватеева Т. Ф.<sup>2</sup>, Лучкин А. В.<sup>1</sup>, Фидарова З. Т.<sup>1</sup>, Михайлова Е. А.<sup>1</sup>

## РАЗЛИЧИЯ В ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ И ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНОМ ПОТЕНЦИАЛЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КЛОНОВ КОЛОНИЕОБРАЗУЮЩИХ ЕДИНИЦ ФИБРОБЛАСТОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ НЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <sup>2</sup>Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова

**Введение.** В норме стволовые кроветворные клетки (СКК) в костном мозге (КМ) взаимодействуют с клетками стромы. В КМ больных апластической анемией (АА) резко снижено количество СКК. Неясно, как изменяется стромальное микроокружение в условиях аплазии.

**Цель работы.** Изучить дифференцировочный и пролиферативный потенциал индивидуальных клонов колониеобразующих единиц фибробластов (КОЕф), выделенных из КМ больных АА, и проанализировать относительные уровни экспрессии (ОУЭ) генов, отвечающих за взаимодействие с СКК, в субпопуляциях КОЕф с разным дифференцировочным потенциалом.

**Материалы и методы.** Проанализировано 292, 86 и 166 индивидуальных клонов КОЕф из образцов КМ 19 доноров (группа сравнения), 9 больных НАА и 6 ТАА, соответственно. Больные и доноры подписали информированное согласие. Клетки каждого клона индуцировали к костной и жировой дифференцировке. Способность к дифференцировке определяли по изменению ОУЭ генов *FABP4* (жировая) и *ALPL* (костная) в клетках после индукции по сравнению с неиндуцированными клетками. В последних также оценивали ОУЭ генов *NES*, *IL10*, *ANGPT1*, *KITLG*, *VCAM1*, *TGFBI*, *FGFR1*, *IL1B* (табл.). Значимость различий между группами определяли *t*-тестом Стьюдента или *U*-тестом Манна — Уитни, разницу в распределении субпопуляций — методом хи-квадрат. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** КОЕф гетерогенны по дифференцировочному потенциалу. У больных АА снижена доля бипотентных предшественников. При этом, у больных НАА повышена клонов, не ответивших на индукторы дифференцировки, и доля адипогенных, а при ТАА — доля остеогенных предшественников. Клоны КОЕф больных НАА пролиферируют медленнее, а ТАА — быстрее, чем у доноров. ОУЭ гена *FGFR1*, регулирующего пролиферацию, снижен во всех субпопуляциях КОЕф больных НАА, что объясняет

наблюдаемое снижение скорости пролиферации этих клеток. ОУЭ гена *NES*, маркера ранних стромальных предшественников, повышен в КОЕф больных ТАА. Видимо, в КОЕф больных ТАА происходит реактивация этого маркера. Анализ ОУЭ генов, участвующих во взаимодействии с СКК, выявил снижение ОУЭ *ANGPT1* и *KITLG* в остеобластных предшественниках из КМ больных АА, что может указывать на нарушение взаимодействия с более поздними кроветворными предшественниками, для которых характерна локализация в остеобластных нишах КМ. При ТАА ОУЭ *ANGPT1* и *VCAM1* снижен во всех проанализированных субпопуляциях, что может указывать на нарушения и в сосудистой нише. ОУЭ *TGFBI*, одного из основных регуляторов СКК, не снижен в субпопуляциях КОЕф больных АА. Напротив, отмечено достоверное повышение его экспрессии в остеобластных предшественниках из КМ больных ТАА. По характеру изменений ОУЭ остеобластные предшественники сходны между формами АА, остальные типы предшественников заметно различаются.

**Заключение.** При НАА и ТАА стромальные предшественники реагируют на состояние аплазии, причем есть как общие изменения, так и отличия между формами. Предположительно, общие изменения возникают вследствие снижения количества СКК в КМ, а уникальные — отражают разницу в патогенезе НАА и ТАА.

Таблица. Изменение ОУЭ генов по отношению к значениям у доноров (разы)

гены	НАА				ТАА			
	O+A+	O+A-	O-A+	O-A-	O+A+	O+A-	O-A+	O-A-
<i>NES</i>	↓ 0.80	↓ 0.74	↑ 1.08	↑ 1.38	↑ 1.52	↑ 2.58	↓ 0.85	↑ 1.98
<i>FGFR1</i>	↓ 0.64	↓ 0.77	↓ 0.10	↓ 0.65	↑ 1.11	↓ 0.92	↓ 0.45	↓ 0.91
<i>KITLG</i>	↓ 0.83	↓ 0.33	↓ 0.89	↓ 0.66	↑ 1.16	↓ 0.60	↑ 1.32	↑ 1.46
<i>TGFBI</i>	↑ 1.28	↑ 1.20	↓ 0.92	↑ 1.10	↑ 1.19	↑ 1.40	↑ 1.04	↑ 1.63
<i>ANGP1</i>	↓ 0.90	↓ 0.30	↑ 2.15	↓ 0.46	↓ 0.76	↓ 0.45	↓ 0.61	↓ 0.76
<i>VCAM1</i>	↓ 0.32	↓ 0.11	↑ 1.68	↑ 3.34	↓ 0.10	↓ 0.14	↓ 0.12	↓ 0.97
<i>IL1b</i>	↑ 1.13	↑ 29.56	↓ 0.17	↓ 0.24	↓ 0.36	↑ 2.17	↓ 0.02	↓ 0.21

Шихбабаева Д. И.<sup>1</sup>, Виноградова О. Ю.<sup>2</sup>, Панкрашкина М. М.<sup>1</sup>, Черников М. В.<sup>1</sup>, Неверова А. Л.<sup>1</sup>, Кочкарева Ю. Б.<sup>1</sup>, Новицкая Н. В.<sup>1</sup>, Аршанская Е. Г.<sup>1</sup>, Муха Л. А.<sup>1</sup>, Иванова В. Л.<sup>1</sup>, Птушкин В. В.<sup>3</sup>

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ПО ДАННЫМ ДОЛГОСРОЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации», <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, гематологии и лучевой терапии

**Введение.** В настоящее время, несмотря на большой арсенал ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), вопрос резистентности при ХМЛ сохраняет актуальность. С каждым последующим ИТК, вероятность достижения оптимального ответа, снижается. Оценка долгосрочной эффективности ИТК 2го поколения (ИТК-2), позволяет в настоящее время подходить к вопросу выбора ИТК более аргументированно.

В Московском городском гематологическом центре Боткинской больницы накопился длительный опыт использования ИТК-2 в лечении ХМЛ.

**Цель работы.** Оценка достижения и сохранения разного уровня ответа при применении ИТК-2 у пациентов с ХМЛ в хронической фазе (ХФ) во 2-й и 3–4-й линиях терапии (ЛТ) в г. Москве.



**Материалы и методы.** В анализ включены пациенты с ХМЛ, получавшие терапию ИТК-2 (дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб): во 2-й ЛТ — 478 пациентов и в 3–4-й ЛТ — 198 пациентов. Характеристика пациентов представлена в табл. Оценивалось достижение гематологического (ПГО), цитогенетического (ПЦО), большого (МО 3,0 log) и глубокого (МО 4,5 log) молекулярного ответа, общей выживаемости (ОВ)

**Результаты и обсуждение.** В общей когорте пациентов, получавших терапию ИТК-2 во 2-й линии терапии, были достигнуты и сохранены ответы: ПГО — 341 (71%), ПЦО — 288 (60%), МО 3,0 — 235 (49%), МО 4,5 — 137 (29%). В общей группе пациентов, получавших терапию ИТК-2 в 3–4-й линии терапии, были достигнуты и сохранены ответы: ПГО — 132 (67%), ПЦО — 89 (45%), МО 3,0 — 67 (34%), МО 4,5 — 28 (14%). В группе больных, получавших дазатиниб в качестве 2ЛТ, удалось достигнуть долгосрочного ответа: ПГО — 139 (78%), ПЦО — 112 (63%), МО 3,0 — 91 (51%), МО 4,5 — 50 (28%). 10-летняя общая выживаемость в данной группе составила 90%.

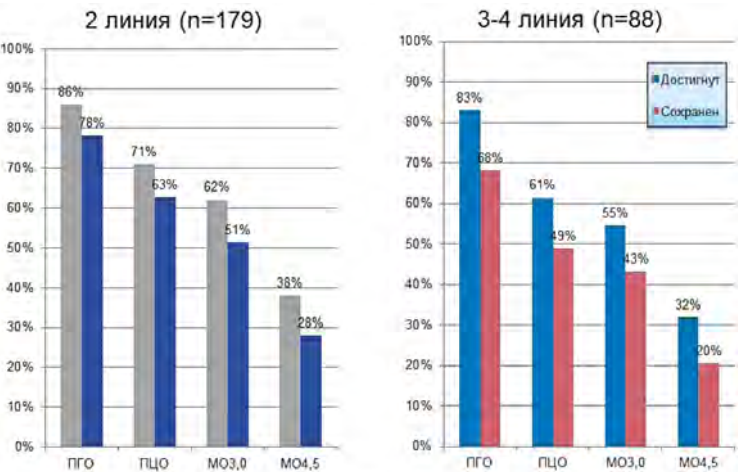


Рисунок 1. Частота достижения и сохранения ответа на терапии Дазатинибом

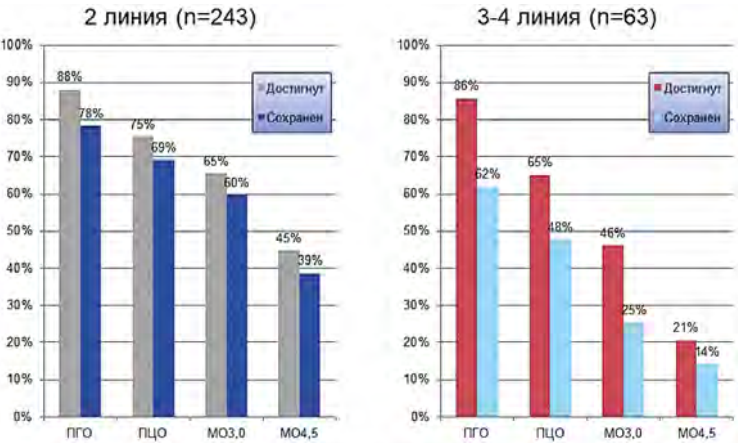


Рисунок 2. Частота достижения и сохранения ответа при терапии Нилотинибом

В группе применения дазатиниба в качестве 3–4 ЛТ удалось достигнуть и сохранить ответ: ПГО — 60 (68%); ПЦО — 43 (49%); МО 3,0 — 23 (26%), МО 4,5 — 17 (20%); 10-летняя общая выживаемость составила 78% (рис. 1). Среди пациентов, получавших нилотиниб в качестве 2ЛТ, был достигнут и сохранен ответ: ПГО — 189 (78%); ПЦО — 168 (69%); МО 3,0 — 145 (60%), МО 4,5 — 95 (39%). 10-летняя общая выживаемость в данной группе составила 88%. В группе применения нилотиниба в качестве 3–4 ЛТ частота достигнутых и сохраненных ответов составила: ПГО — 39 (62%); ПЦО — 30 (48%); МО 3,0 — 16 (25%); МО 4,5 — 9 (14%); 10-летняя общая выживаемость составила 68% (рис. 2). В группе пациентов, получавших бозутиниб во 2-й линии терапии, частота достигнутых и сохраненных ответов составила: ПГО — 36 (64%); ПЦО — 29 (52%); МО 3,0 — 18 (32%); МО 4,5 — 4 (7%); 3-летняя общая выживаемость составила 76%. В группе применения бозутиниба в качестве 3–4 ЛТ частота достигнутых и сохраненных ответов составила: ПГО — 69 (65%); ПЦО — 41 (39%); МО 3,0 — 30 (28%); МО 4,5 — 10 (9%). 3-летняя общая выживаемость в данной группе составила 70% (рис. 3).

**Заключение.** Возможность своевременного применения ИТК-2 в качестве 2, 3, 4-й линии терапии позволяет достигнуть высоко-го стабильного ответа на терапию и улучшения показателей общей выживаемости пациентов в ХФ ХМЛ. Однако сохраняющаяся доля резистентных пациентов свидетельствует о необходимости новых подходов лечения.

Таблица. Характеристика пациентов

Показатель	Все (n=478)
Мужчины, n (%) / Женщины, n (%)	208 (44%) / 270 (56%)
Возраст установления диагноза, лет	49 (11-88)
Возраст начала терапии, лет	53 (16-89)
Стаж заболевания до начала терапии, мес	19 (1-241)
Длительность терапии, мес	32 (1-195)
Ранее проводившаяся терапия ИТК, n (%)	
Иматиниб	470 (98%)
Нилотиниб	4 (1%)
Дазатиниб	4 (1%)
Причины начала терапии, n (%)	
Резистентность к предшествующим ИТК	423 (88%)
СНЯ на предшествующих ИТК	55 (12%)

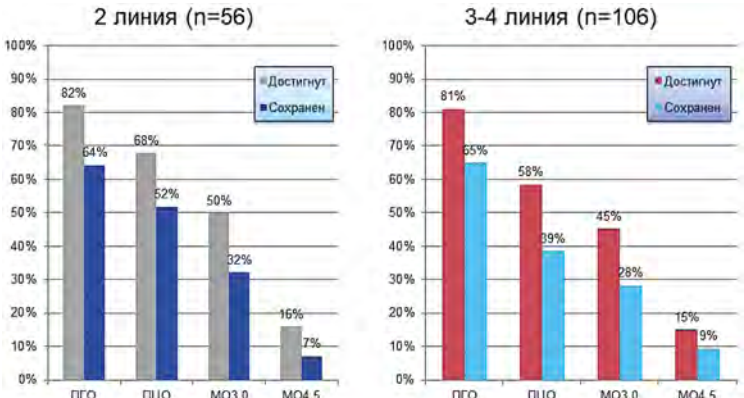


Рисунок 3. Частота достижения / сохранения ответа у пациентов ХМЛ в ХФ при терапии Бозутинибом

Шихбабаева Д. И.<sup>1</sup>, Виноградова О. Ю.<sup>2</sup>, Панкрашкина М. М.<sup>1</sup>, Неверова А. Л.<sup>1</sup>, Черников М. В.<sup>1</sup>, Деткина Е. О.<sup>1</sup>, Кобзев Ю. Н.<sup>1</sup>, Малахов С. Г.<sup>1</sup>, Птушкин В. В.<sup>3</sup>

РЕЗУЛЬТАТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРОДВИНУТЫХ ФОРМ СИСТЕМНОГО МАСТОЦИТОЗА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации»; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, гематологии и лучевой терапии

**Введение.** Продвинутое варианты системного мастоцитоза (агрессивный системный мастоцитоз, системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическим новообразованием и тучноклеточный лейкоз) в отличие от индолентных форм, характеризуются более агрессивным течением и сниженной общей выживаемостью. Кроме того, эти варианты отличаются большей потребностью в таргетной терапии.

**Цель работы.** Оценка эффективности и безопасности мидостаурина у пациентов с продвинутой вариантами системного мастоцитоза (СМ) в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** В анализ включено 13 пациентов (7 (54%) мужчин и 6 (46%) женщин), получавших терапию мидостаурином по поводу системного мастоцитоза (агрессивный системный мастоцитоз — 9 (69%), системный мастоцитоз, ассоциированный

с гематологическим новообразованием, — 4 (31%). У 3 пациентов СМ был ассоциирован с хроническим миеломоноцитарным лейкозом, у 1 пациента — с первичным миелофиброзом. Мутация SKITD816V была выявлена у 10 пациентов (77%), не выявлена у 3 (23%). Распределение В- и С-признаков представлено в таблице 1. Медиана возраста пациентов при верификации диагноза составила 73 (61–87) мес., медиана возраста при назначении мидостаурина составила 74 (61–88) года. Согласно прогностической шкале IPSS для распространенных форм мастоцитоза на основе клинических переменных, пациенты отнесены к следующим группам: СМ1 — 1 пациент (8%), СМ2 — 3 (23%), СМ3 — 8 (61%), СМ4 — 1 (8%).

**Результаты и обсуждение.** Медиана продолжительности терапии мидостаурином в исследуемой группе составила 6 (2–26) мес. В результате терапии у 10 (77%) пациентов достигнуто клиническое улучшение, у 3 (23%) больных стабилизация состояния. К моменту проведения анализа данных продолжали терапию 10 пациентов, прекратили 3 пациента в связи со смертью, не связанной с прогрессией заболевания. У всех пациентов с наличием асцита до начала терапии, в процессе лечения мидостаурином отмечена позитивная динамика. У 3 больных, достигших 7 мес. терапии, наблюдался полный регресс асцита. При терапии мидостаурином нежелательные явления (НЯ) 1–2-й степени были отмечены со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота у 5 пациентов (38%), рвота — у 2 (15%), диарея — у 6 (46%). Также наблюдали гематологическую токсичность 1–2-й

степени: анемия — у 6 (46%) больных, тромбоцитопения — у 5 (38%) пациентов. Медиана общей выживаемости в группе не достигнута. Общая 2-летняя выживаемость составила 75%.

**Заключение.** Результаты настоящего исследования подтверждают потенциальную эффективность и безопасность применения мидостаурина у пациентов с агрессивным системным мастоцитозом и системным мастоцитозом, ассоциированным с гематологическими новообразованиями.

Таблица. Распределение пациентов в соответствии с наличием В- и С-признаков

Признаки	n (%)
<b>В-признаки</b>	
увеличение концентрации триптазы более 200 нг/мл	8 (62%)
Признаки дисплазии / миелолипролиферации со стороны ростков, не относящихся к тучным клеткам, но недостаточные для постановки диагноза АГН	3 (23%)
Пальпируемая гепатомегалия, спленомегалия или лимфаденопатия без нарушения функции органов	10 (77%)
<b>С-признаки</b>	
<b>Цитопении</b>	
Гепатомегалия в сочетании с нарушением функции, асцитом и/или портальной гипертензией	9 (69%)
Пальпируемая спленомегалия с гиперспленизмом	1 (8%)
Литические очаги и (или) патологические переломы	9 (69%)
Синдром мальабсорбции с гипоальбуминемией в сочетании с потерей веса	8 (62%)

Штыркова С. В., Фидарова З. Т., Чабая Ю. А., Куликов С. М., Данишян К. И., Троицкая В. В.

## ОСОБЕННОСТИ ПЕРИАНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Химиотерапия (ХТ) острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), предполагает интенсивное цитостатическое воздействие циклического характера с периодами гранулоцитопении и сопряжена с высокой вероятностью развития инфекционных осложнений. Частота развития периаанальной инфекции (ПИ) при ОМЛ выше, чем при других гемобластозах и составляет 8–11%.

**Цель работы.** Изучить особенности развития ПИ у пациентов с ОМЛ.

**Материалы и методы.** Проанализировано 158 эпизодов ПИ у 132 больных гемобластозами, находившихся на лечении в НМИЦ гематологии Минздрава России с 2016 по 2020 г: мужчин — 64; женщин — 68, медиана возраста 40 лет (18–77). Проведено сравнение клинических характеристик эпизодов ПИ у пациентов с ОМЛ и другими гемобластозами.

**Результаты и обсуждение.** ОМЛ был основным заболеванием у 55 (41,7%) пациентов, у которых было зарегистрировано 70 (44,3%) эпизодов ПИ. В 69% случаев ПИ развивалась в ремиссии ОМЛ, что значительно чаще, чем при других вариантах гемобластозов (47%) ( $p=0,0057$ ). Эпизоды ПИ возникли в период проведения программ ХТ в 95% случаев, чаще на этапе консолидации ремиссии 40%. Гранулоцитопения при ПИ у пациентов с ОМЛ регистрировалась в 90% эпизодов, в то время как при всех остальных диагнозах в 62% ( $p<0,0001$ ). Медиана длительности гранулоцитопении составила 37 (3–79) дней. Эпизоды ПИ при ОМЛ чаще, чем при других гемобластозах сопровождались фебрильной лихорадкой (74% против 58%,  $p=0,04$ ). ПИ у пациентов с ОМЛ в 57% случаев сочеталась с другими инфекционными осложнениями, среди которых инфекции кровотока составили 24%, пневмонии 21%, мукозиты 3–4-й степени 20%, поражение вирусами HHV6, CMV 16%, энтеропатия 7%. Основными источниками инфицирования («входными воротами» ПИ) были анальные трещины (55,7%) и язвы кожи периаанальной области (18,6%). Среди клинических форм воспаления преобладали инфильтраты (65,7%). Абсцессы и некрозы были выявлены в 12,9 и 21,4% случаев соответственно. ПИ регрессировала в 81,4% случаев при проведении антибактериальной терапии, средняя продолжительность которой составила 16 (1–67) дней. Только в 8 эпизодах ПИ (11,4%) потребовались срочные операции. Риск развития рецидива ПИ у больных ОМЛ был достоверно значительно выше (ОР 2,94; 95%ДИ 1,14–7,62;  $p<0,0320$ ). Вероятность

развития рецидива ПИ у пациентов с ОМЛ составила 24,3% к 360 дню и была значимо выше ( $p=0,043$ ) по сравнению с вероятностью рецидива в группе пациентов с другими вариантами гемобластозов (10,6%). Наибольшая вероятность развития рецидива ПИ отмечена при развитии первичного эпизода ПИ у пациентов без ремиссии ОМЛ. Вероятность развития повторных эпизодов у этих больных составляет 52,6% (ОР 6,94; 95%ДИ 2,93–16,66;  $p<0,0001$ ) (рис.).

**Заключение.** Частота развития ПИ в ремиссии значительно выше у больных ОМЛ, чем при других вариантах гемобластозов и коррелирует с интенсивностью цитостатического воздействия. Течение ПИ при ОМЛ отличается более частое чем при других гемобластозах сочетание с гранулоцитопенией, лихорадкой и другими инфекционными осложнениями. Вероятность развития рецидивов ПИ у этой категории пациентов является максимальной и составляет 52,6%.

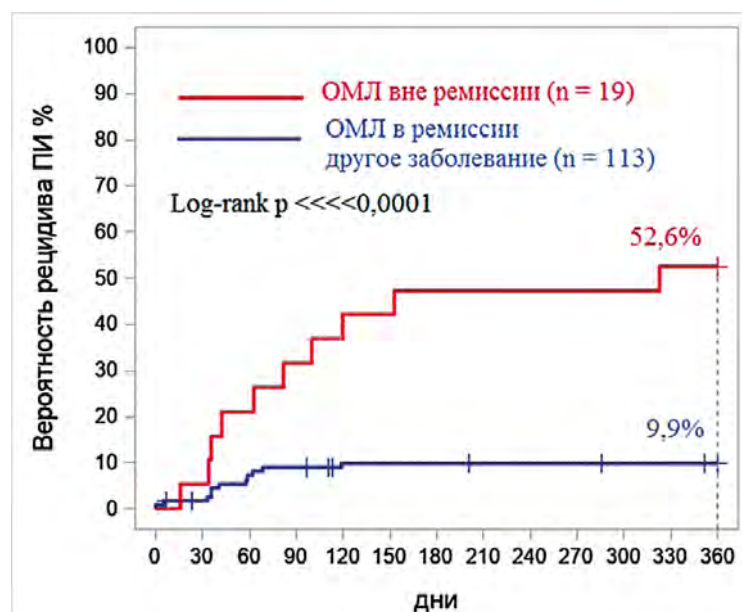


Рис.



Щемелева Е. Ю., Саломашкина В. В., Селиванова Д. С., Цветаева Н. В., Меликян А. Л., Сури́н В. Л.

## АКТИВНОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ БЕТА-ТАЛАССЕМИИ ЗА ПРЕДЕЛЫ ТАЛАССЕМИЧЕСКОГО ПОЯСА: ИССЛЕДОВАНИЕ РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Бета-талассемия — моногенное наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежат нарушения гена бета-глобина (HBB). Бетаталассемия традиционно ассоциируется со странами талассемического пояса. Тем не менее, по мере усиления глобальной миграции мутации, вызывающие бетаталассемию, распространяются далеко от места своего происхождения. Практически вся территория России лежит за пределами талассемического пояса, кроме Северо-Кавказского федерального округа.

**Цель работы.** Целью нашей работы было изучение спектров мутаций, вызывающих бетаталассемию среди резидентной субпопуляции и иммигрантов в Москве — мегаполисе, расположенном вдали от талассемического пояса.

**Материалы и методы.** Мы проанализировали мутации в гене HBB и происхождение 676 неродственных пациентов из Москвы.

**Результаты и обсуждение.** Пациенты, включенные в это исследование, были выходцами из 22 стран. Только 30% пациентов были выходцами из неталассемической части России; регионом происхождения большинства пациентов был Кавказ (Азербайджан, Армения, Грузия и Северо-Кавказский федеральный округ России), выходцы из которого составили 47,9% пациентов. Иммигранты из других стран составляли лишь 4,2%. У 18,2% пациентов происхождение не было установлено. Россия имеет один из самых широких спектров вариантов, вызывающих талассемию: 46 мутаций. Лишь небольшая часть выявленных мутаций, вероятно, возникла в резидентной субпопуляции. К ним мы относим 6 мутаций, отмеченных только в резидентной субпопуляции (рис. 1а). Эти мутации занимают незначительную часть не только в общей, но и в резидентной популяции, где их доля составляет только 6% от всех найденных мутантных аллелей гена HBB. Еще 24% нарушений в резидентной популяции приходится на 5 мутаций, активно поступающих в Москву с миграционным потоком из Кавказа (рис. 1в). Подавляющее же большинство (70%) приходится на 12 мутаций, которые проникли в резидентную популяцию Москвы не только и не столько благодаря современным миграционным потокам. В резидентной популяции эти мутации относительно более распространены, чем среди мигрантов (рис. 1б), а центры их возникновения и распространения лежат за пределами Кавказа.

**Закключение.** Основным современным источником иммиграции, переносящей бета-талассемию в Москву, является Кавказ. Мы также нашли следы древних миграционных потоков, не связанные с Кавказом. Наши данные показывают, что мутации, вызывающие бета-талассемию, не только активно распространяются за пределами пояса талассемии, но также ассимилируются резидентным населением этих регионов. Таким образом, отношение к талассемии как к заболеванию, свойственному только определенным этническим группам, становится ловушкой, которая может усложнить диагностику в странах, не принадлежащих к талассемическому поясу.

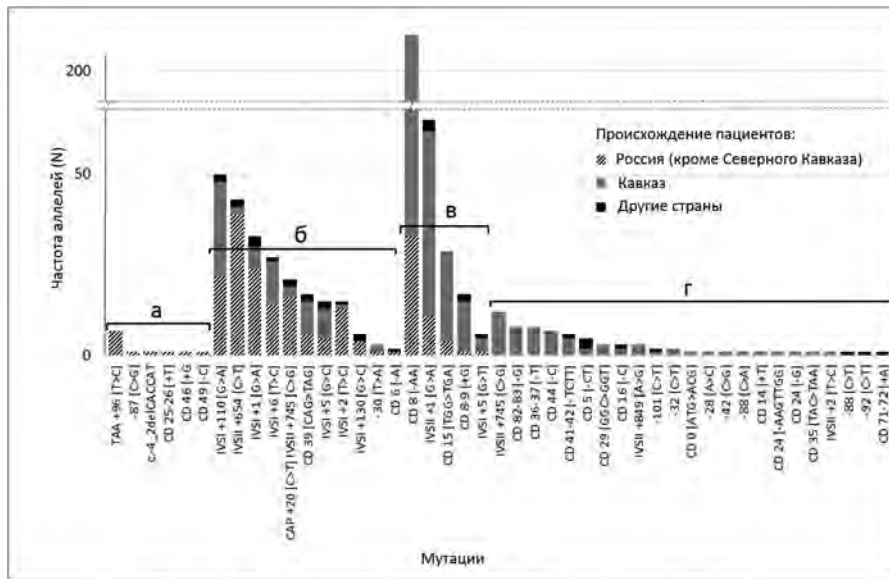


Рисунок 1. Частота найденных мутаций у пациентов с установленным происхождением. а) мутации, уникальные для резидентной субпопуляции; б) мутации, более распространённые среди резидентной субпопуляции, чем у иммигрантов; в) мутации, более распространённые среди мигрантов, чем среди резидентов; г) мутации, уникальные для иммигрантов.

Яковлева Е. В., Пшеничникова О. С., Сури́н В. Л., Сац Н. В., Орел Е. Б., Суренков А. А., Зозуля Н. И.

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫМ СОЧЕТАННЫМ ДЕФИЦИТОМ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ V И VIII

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Введение.** Наследственный сочетанный дефицит факторов свертывания крови V (FV) и VIII (FVIII) является редкой наследственной коагулопатией с особым этиопатогенезом. Дефицит FV и FVIII обусловлен мутациями в генах *LMAN1* или *MCFD2*, что приводит к синтезу дефектных белков, осуществляющих внутриклеточный транспорт FV и FVIII. Вследствие нарушается экскреция этих факторов свертывания в циркулирующую кровь. Ввиду редкости заболевания и ограниченности публикаций по данной нозологии в Российской Федерации диагноз устанавливается несвоевременно.

**Цель работы.** Представить общую характеристику и проанализировать клинические и лабораторные данные больных наследственным сочетанным дефицитом FV и FVIII.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ. Группу исследования составили 6 больных наследственным сочетанным дефицитом FV и FVIII, состоящие под наблюдением

в клинко-диагностическом отделении гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

**Результаты и обсуждение.** Средний возраст больных при первом обращении в «НМИЦ гематологии» составил 41 год (21–61 год). Все пациенты — женщины, из них 2 родные сестры татарской национальности, 2 — этнические чуваша. До обращения в НМИЦ гематологии больные наблюдались с различными диагнозами: болезнь Виллебранда, гемофилия А, неуточненная коагулопатия. У всех больных геморрагический синдром дебютировал в детском возрасте. Клиническая картина больных представлена носовыми кровотечениями (50%), десневой кровоточивостью (67%), экхимозами (83%), разрывом овариальных кист (67%), желудочно-кишечным кровотечением (17%). Постоперационные кровотечения состоялись у 2 из 6 больных, патологическое кровотечение после экстракции зубов отмечены у 5 из 6 больных. Гинекологический анамнез всех женщин отягощен меноррагиями, у единственной



рожавшей женщины акушерский анамнез осложнен массивным послеродовым кровотечением, развитием гематомы промежности. Согласно лабораторным данным, среднее значение АЧТВ в данной группе больных составило 94 сек; МНО — 1,81; активности FV — 7,5%; активности FVIII — 13%. Генетический анализ выполнен 4 из 6 больных. У сестер — татар обнаружена гомозиготная полномасштабная делеция гена *MCFD2*, у третьей пациентки обнаружена гомозиготная делеция с.1464\_1468del (p.Gln488Hisfs\*10) гена

*LMAN1*. У четвертой больной выявлены компаунд-гетерозиготные мутации: делеция с.1464\_1468del (p.Gln488Hisfs\*10) и нонсенс-мутация с.904A>T (p.Lys302Ter) в гене *LMAN1*.

**Заключение.** Клинические проявления наследственного сочетанного дефицита FV и FVIII схожи с таковыми при болезни Виллебранда. Лабораторные исследования активности FV и FVIII и молекулярный анализ доступны не во всех регионах России, в связи с чем диагностика этого заболевания является запоздалой.

Яфошкина Т. Ю., Левин П. А., Жарков П. А.

## ОТСРОЧЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ

НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

**Введение.** Одним из осложнений ТГВ является посттромботический синдром (ПТС), который может возникнуть после ТГВ верхней или нижней конечности. Основные симптомы ПТС включают отек, боль, варикозное расширение вен, в тяжелых случаях — язвы. С учетом того, что в случае развития ПТС после ТГВ, дети будут страдать от различных физических и социальных последствий в течение многих десятилетий проблемы своевременного выявления и профилактики ПТС являются очень важной задачей.

**Цель работы.** Оценить частоту, тяжесть и клинические особенности течения посттромботического синдрома у детей.

**Материалы и методы.** В рамках данной работы была проанализирована база данных НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева за период с 2013 по 2023 год. Были отобраны пациенты с объективно подтвержденным тромбозом глубоких вен (ТГВ) в возрасте от рождения до 18 лет. Для каждого пациента оценивались следующие клинические характеристики: пол, возраст, данные об основном заболевании и сопутствующей патологии, наличие ЦВК, возраст на момент тромбоза, локализация тромбоза, наличие тромбофилии, клиническая картина: (симптоматический/асимптоматический) степень реканализации, тип проводимой терапии. Далее был проведен анализ за наличия и выраженности ПТС у пациентов с перенесенным ТГВ на основании данных рутинных плановых осмотров в ходе которых оценивается тяжесть клинических проявлений с использованием стандартизованных шкал (русифицированный вариант опросника Manco—Jonson instrument (MJ) и Modified Villalta scale (MVS), the Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (CAPTSure). Оценка выраженности ПТС проводилась не менее чем через 6 месяцев

от момента тромбоза. Для оценки статистической значимости различий между группами был использован критерий хи-квадрат.

**Результаты и обсуждение.** В исследование включили 47 пациентов с симптоматическим ТГВ из них 17 человек с ЦВК-ТГВ и 30 человек с не ЦВК-ТГВ. Выявлено, что пациенты с ЦВК-ТГВ были моложе на момент первого эпизода тромбоза (медиана возраста 4,1 (разброс 0–17) против 15,5 (разброс 3–17),  $p<0,001$ ); период наблюдения за пациентами с ЦВК-ТГВ был дольше (медиана 5 лет (разброс 0,5–15) против 1 года (разброс 0,5–7,5),  $p=0,001$ ); реканализация через 3 месяца от момента ТГВ была хуже в группе ЦВК-ТГВ (50% пациентов против 93% пациентов,  $p=0,002$ ). Общая частота ПТС в настоящем исследовании была — 87% по шкале MVS/MJ и 68% по шкале CAPTSure. Частота ПТС в обеих группах была сопоставима (13 (76%) пациентов с ПТС в группе ЦВК-ТГВ против 28 (93%) пациентов в группе не ЦВК-ТГВ,  $p=0,2$ ). Отмечалась тенденция, что у пациентов с не ЦВК-ТГВ чаще встречался более тяжелый ПТС (23% пациентов со среднетяжелым ПТС в группе ЦВК-ТГВ против 44% пациентов в группе не ЦВК-ТГВ,  $p=0,2$ ), однако различия оказались статистически не значимыми.

**Заключение.** Между пациентами с ЦВК-ТГВ и не ЦВК-ТГВ не было статистически значимых различий по частоте и тяжести ПТС. Общая частота ПТС у детей с симптоматическим ТГВ в настоящем исследовании была довольно высокой, но большинство пациентов в обеих группах представлены легкой формой. Так как ПТС является отсроченным осложнением, необходимо оценить динамику развития симптомов и тяжесть хронической венозной недостаточности в дальнейшем.