

МАТЕРИАЛЫ ПОСТЕРНОЙ СЕССИИ VII КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ И IV КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

Афанасьева К. С., Смирнова А. Г., Паина О. В., Пирогова О. В., Гиндина Т. Л., Бабенко Е. В., Зубаровская Л. С., Моисеев И. С.,
Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д.

BCR::ABL1-ПОДОБНЫЙ ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ

НИИ ДОГиТ имени Р.М. Горбачевой

Введение. BCR::ABL1-подобный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — гетерогенная подгруппа В-клеточного ОЛЛ, характеризующаяся различными генотипами и неблагоприятным прогнозом при применении стандартной химиотерапии. В связи с отсутствием единого подхода к диагностике среди центров, результаты терапии данной подгруппы ОЛЛ не вполне определены.

Цель работы. Охарактеризовать частоту и результаты терапии BCR::ABL1-подобного ОЛЛ.

Материалы и методы. С февраля 2020 по октябрь 2023 года в скрининговый алгоритм диагностики BCR::ABL1-подобного В-ОЛЛ, основанный на иммунофенотипировании и флуоресцентной гибридизации *in situ* с применением ДНК-специфичных break-apart зондов, проспективно включено 103 пациента с В-ОЛЛ любого возраста с активным течением заболевания и вовлечением костного мозга. Критерием исключения являлось наличие цитогенетических/молекулярных поломок, относящихся к группе известного высокого или низкого прогностического риска В-ОЛЛ.

Результаты и обсуждение. Частота BCR::ABL1-подобного ОЛЛ составила 31 случай из 103 (30%), со схожей распространенностью среди взрослых и детей (32% против 27%, $p=0,59$). Наиболее часто определялись реаранжировки в гене CRLF2 ($n=20$, 65% от BCR::ABL1-подобных случаев). Среди других реаранжировок были определены: EPOR ($n=4$, 13%), JAK2 ($n=3$, 10%), PDGFRD/

CSFR1 ($n=2$, 6%), ABL1 ($n=1$, 3%), ABL2 ($n=1$, 3%). При BCR::ABL1-подобном ОЛЛ по сравнению с группой стандартного цитогенетического (ц-г) риска В-ОЛЛ чаще выявлялись мутации в гене IKZF1 (30% против 13%, $p=0,04$), первичная химиорефрактерность (19% против 6%, $p=0,05$) и положительный статус минимальной остаточной болезни (МОБ) после индукции (75% против 42%, $p=0,02$) (табл.). Медиана времени развития первого рецидива в общей группе составила 29,7 мес. (диапазон 3–112 мес.), медиана наблюдения в группе пациентов, обследованных в дебюте заболевания 11,3 мес. (диапазон 20 дней — 34,4 мес.), в любом рецидиве — 49,8 мес. (диапазон 4,5–234 мес.). В качестве противорецидивной терапии при BCR::ABL1-подобном ОЛЛ и стандартном ц-г риске В-ОЛЛ только полихимиотерапию получали 9 (50%) и 20 (59%) пациентов соответственно, только иммунотерапию 4 (22%) и 7 (20,5%) пациентов соответственно, переход на терапию второй линии в связи с вторичной химиорефрактерностью потребовали 5 (28%) и 7 (20,5%) пациентов соответственно. При сравнении результатов 5-летней выживаемости пациентов с BCR::ABL1-подобным и стандартным ц-г риском В-ОЛЛ в рефрактерной/рецидивирующей группе (р/р) различий не было получено: общая выживаемость (ОВ) составила 25% (95%ДИ 4,2–54,3) и 22% (95%ДИ 7,4–42,2), $p=0,92$ соответственно; безрецидивная (БРВ) — 8,7% (95%ДИ 0,5–31,8) и 5,9% (95%ДИ 0,4–22,7), $p=0,95$ соответственно (рис. 1А, Б).

Таблица. Характеристики пациентов с BCR::ABL1-подобным и стандартным цитогенетическим риском В-ОЛЛ

Характеристика	BCR::ABL1-подобный ОЛЛ, N=31 (100%)	Стандартный цитогенетический риск, N=72 (100%)	P-value
Возраст			
· 0–17 лет	12 (39)	32 (44)	0,59
· 18 и старше	19 (61)	40 (56)	
Пол			
· Мужской	16 (52)	37 (51)	0,98
· Женский	15 (48)	35 (49)	
Время обследования			
· Дебют ОЛЛ	15 (48)	38 (53)	0,68
· Р/р	16 (52)	34 (47)	
Для обследованных в р/р статусе:			
· 1 рецидив	11 (69)	19 (56)	0,39
· ≥2 рецидив	5 (31)	15 (44)	
Инициальный гиперлейкоцитоз*			
· Да	9 (50)	12 (31)	0,16
· Нет	9 (50)	27 (69)	
Экстрамедуллярное поражение в дебюте*			
· Да	4 (15)	6 (8)	0,32
· Нет	22 (85)	65 (92)	
Мутация в гене IKZF1*			
· Да	9 (30)	9 (13)	0,04
· Нет	21 (70)	61 (87)	
Первичная химиорефрактерность*			
· Да	6 (19)	4 (6)	0,05
· Нет	25 (81)	60 (94)	
МОБ-положительный статус после индукции*			
· Да	15 (75)	17 (42)	0,02
· Нет	5 (25)	23 (58)	
Алло-ТГСК:			
· Ремиссия 1	4 (27)	0 (0)	0,01
· Другой статус	11 (73)	22 (100)	
Таргетная терапия:			
· Дазатиниб	5 (16)	–	–
· Руксолитиниб	10 (32)	–	
· Нет	16 (52)	–	

* Для известных.

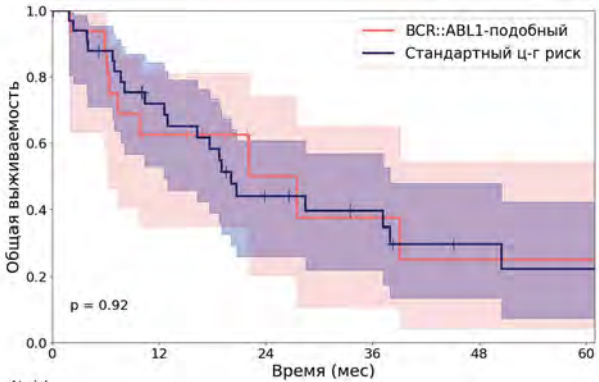


Рис. 1а

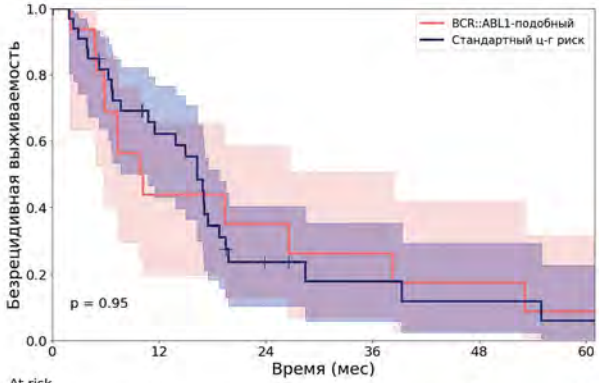


Рис. 1б

Заключение. *BCR::ABLI*-подобный ОЛЛ является достаточно распространенным вариантом ОЛЛ с высоким риском. В случае развития рецидива при применении описанных подходов к противорецидивной терапии долгосрочные результаты выживаемости

при *BCR::ABLI*-подобном ОЛЛ и стандартном ц-г риске В-ОЛЛ сопоставимы и характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом. Полученные данные свидетельствуют о необходимости более раннего выявления и более агрессивного лечения *BCR::ABLI*-подобного ОЛЛ.

Бейнарович А. В., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Борзенкова Е. С., Кондакова Е. В., Бабенко Е. В., Алянский А. Л., Власова Ю. Ю., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ДОНОРА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНЫМ/РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Стандартом аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при резистентной / рецидивирующей лимфоме Ходжкина (р/р ЛХ) является использование полностью HLA-совместимого родственного или полностью/частично HLA-совместимого неродственного донора. Трансплантация от гаплоидентичного донора является клинической опцией, хотя имеются данные об эквивалентности результатов гапло-ТГСК и ТГСК от совместимых доноров. Ряд авторов сообщает о преимуществах гапло-ТГСК за счет снижения частоты и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Однако отсутствуют сравнительные исследования результатов алло-ТГСК в зависимости от типа донора при использовании унифицированной профилактики РТПХ у пациентов с р/р ЛХ.

Цель работы. Анализ исходов алло-ТГСК в зависимости от типа донора при использовании стандартного режима кондиционирования и профилактики РТПХ.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включено 69 взрослых реципиентов алло-ТГСК с р/р ЛХ. Использованы унифицированный режим кондиционирования сниженной интенсивности (флударабин и бендамустин) и профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида. Донорами являлись полностью HLA-совместимый родственник ($n=16$, 24%, группа А), полностью HLA-совместимый неродственный ($n=23$, 34%, группа Б), частично HLA-совместимый неродственный (9/10) ($n=15$, 21%, группа С), гаплоидентичный ($n=15$, 21%, группа Д). Полный метаболический ответ на момент алло-ТГСК имелся у 33 пациентов (48%), в остальных случаях ($n=36$, 52%) имелись какие-либо признаки кЛХ.

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения 34 месяца (1–94) общая выживаемость (ОВ) через 3 года статистически значимо не различалась в зависимости от типа донора: группа А 90% (95%ДИ 73–100), Б — 91% (95%ДИ 80–100), С — 86% (95%ДИ 69–100), Д — 61% (95%ДИ 39–96), $p=0,11$. Беспрогрессивная выживаемость (БПВ) была самой низкой в группе гаплоидентичных доноров — 40% (95%ДИ 11–69) и наиболее высокой в группе полностью совместимых неродственных доноров — 91% (95%ДИ 80–100), $p<0,001$. Частота развития рецидивов также была самой низкой в группе Б — 0%, против 37% (95%ДИ 2–64), 25% (95%ДИ 5–51) и 40% (95%ДИ 11–69) в группах А, С и Д соответственно ($p=0,02$). Трансплантационная летальность статистически значимо не различалась в зависимости от типа донора: 0% в группе А против 9% (95%ДИ 2–25) в группе Б, 14% (95%ДИ 2–38) в группе С и 34% (95%ДИ 7–64) в группе Д ($p=0,13$). Результаты алло-ТГСК были статистически значимо выше при полном метаболическом ответе для ОВ (93% против 74%, $p=0,04$) и БПВ (74% против 56%, $p=0,03$). Подгрупповой анализ подтвердил значение HLA-совместимости вне зависимости от статуса ЛХ на момент алло-ТГСК. В многофакторном анализе гаплоидентичный донор являлся единственным фактором риска для БПВ (ОР 3,52 (95%ДИ, 1,12–11,04), $p=0,03$) и частоты рецидивов (ОР 4,12 (95%ДИ, 2,52–8,34), $p=0,04$) в общей группе пациентов.

Заключение. Алло-ТГСК от HLA-совместимого неродственного донора остается предпочтительным выбором по сравнению с гапло-ТГСК у пациентов с р/р ЛХ вне зависимости от статуса заболевания на момент трансплантации.

Берковский А. Л.¹, Высочин И. В.², Саркисов И. Ю.³, Саркисов А. И.³, Астрелина Т. А.⁴, Зайцев Д. В.⁵, Федоров К. С.⁶, Бицоев Е. А.⁷, Гурвиц И. Д.¹

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭКОНОМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ ПЛАЗМЫ ЛИОПЛАЗМА® ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ

¹Межрегиональная благотворительная общественная организация инвалидов «Общество больных гемофилией», Научно-производственное объединение «Ренам», ²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ³НПП «Биотех-М», ⁴ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, ФМБА России, ⁵1319 Межвидовой Учебный Центр (переподготовки и повышения квалификации офицерского состава), ⁶Войсковая часть 75127, ⁷Медицинская служба 15 армии ВКС ОЧН

Введение. Свежезамороженная плазма (СЗП) необходима для экстренного переливания пострадавшим с массивной кровопотерей. Из-за сложной логистики замороженной плазмы при чрезвычайных ситуациях (ЧС) на догоспитальном этапе за рубежом используют лиофилизированную плазму (ЛП). ЛП удобно хранить и транспортировать при положительной температуре, быстро регидратировать перед трансфузией. До настоящего времени в мире произведено более одного миллиона доз ЛП. В РФ на фоне возникшей потребности производство ЛП вновь восстанавливается. Благодаря совместной работе специалистов НПО «Ренам» ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, НПП «Биотех-М» и Учебного Центра разработана и запатентована (RU 2740839) оригинальная технология Лиобиотех®.

Цель работы. Оценить безопасность и экономический потенциал Лиоплазма® для лечения массивной кровопотери.

Материалы и методы. Технология Лиобиотех® для производства ЛП внедрена в трёх ЛПУ. Для получения ЛП заготовили СЗП методом афереза и карантинизировали по ВИЧ, Гепатиту В и С. Безопасность Лиоплазма® оценили в соответствии с требованиями ПП РФ от 22.06.2019 г. № 797: общий белок, Фактор VIII, стерильность. Дополнительно определили: АЧТВ и ПВ, концентрацию фибриногена, активности протеина С, Антитромбина III, Факторов II, V, VII, IX, X,

осмолярность. Лиоплазма® регидратировали в 10 раз как раствором натрия хлорид 0,9%, так и водой для инъекций. Лиоплазма® использована для коррекции коагулопатии при массивной кровопотере у военнослужащих на этапах эвакуации. Экономический потенциал оценили сравнением стоимости Лиоплазма® с зарубежными аналогами.

Результаты и обсуждение. С 2022 по 2023 г. заготовлено более 1000 доз Лиоплазма® из карантинизированной СЗП объёмом 300±11 мл. Одна доза Лиоплазма® содержала 25±1 г порошка в контейнере Лиокон® (эквивалент 300 мл СЗП); хранится до 5 лет при температуре от +5 до +20°C. Через 3–5 мин после регидратации порошок Лиоплазма® превращался в прозрачный раствор жёлтого цвета без включений. Зарубежные аналоги: BioplasmaFDP, LyoPlasN-w, OctaplasLyo — производим в стеклянных флаконах весом 500г, содержащих 9–14 г ЛП. Параметры безопасности Лиоплазма® соответствовали требованиям ПП РФ от 22.06.2019 г. № 797: концентрация общего белка — 80±6 г/л, активность фактора VIII 1,1±0,3 МЕ/мл. Дополнительно: активности Фактора II 136±6%, IX 135±7%, X 114±8%, V 115±7%, протеина С 120±12%, Антитромбина III 116±10%, АЧТВ 29±2 с, ПВ 14±1 с, концентрация фибриногена 4,6±1 г/л. Лиоплазма® стерильна. Осмолярность 310±9 и 640±22 мОсмоль/л при разведении водой для инъекций и раствором натрия хлорид 0,9% соответственно. Трансфузия

Лиоплазма® в условиях ЧС позволила быстро эвакуировать стабилизированных реципиентов. Результаты сравнительного анализа показали, что по параметрам качества, эффективности и безопасности применения Лиоплазма® не уступает СЗП. Удельная стоимость 1 г Лиоплазма® составила 1000 руб., зарубежных аналогов 6000–9000 руб.

Болотин С. Г.¹, Приступа А. С.¹, Мартышева Н. В.¹, Соловьева А. В.²

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ГБУ РО «Областная клиническая больница», г. Рязань, ²ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Введение. Множественная миелома (ММ) — онкогематологическое заболевание, субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Представляет интерес изучение эпидемиологической картины ММ в Рязанском регионе в свете неблагоприятного эпидемиологического прогноза по онкопатологии в РФ, а также в мире в целом.

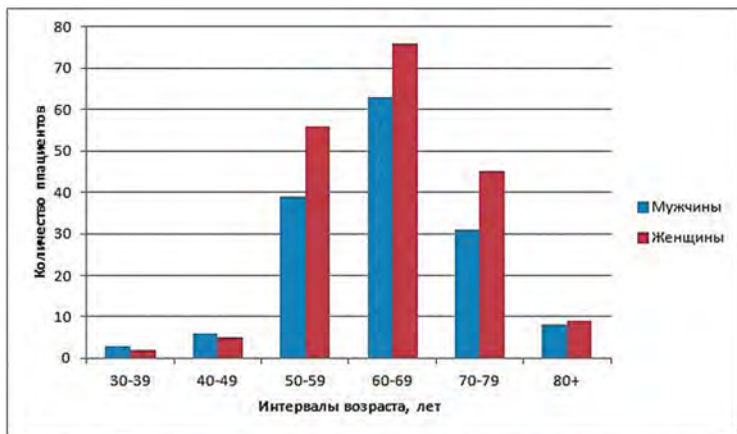


Рисунок 1. Заболеваемость множественной миеломой мужчин и женщин в различных возрастных когортах

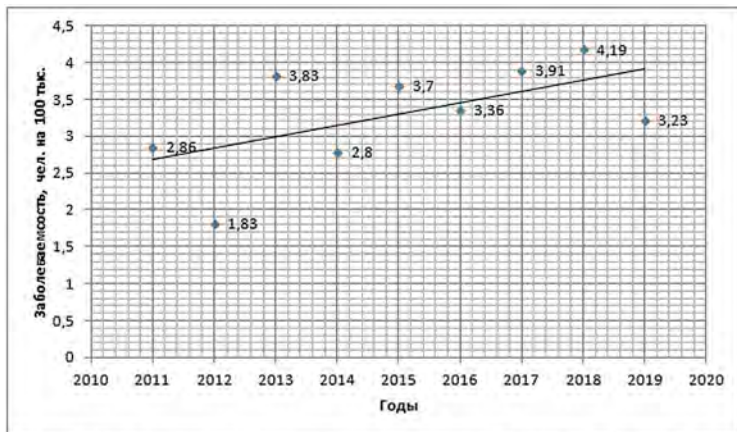


Рисунок 2. Регистрируемая заболеваемость множественной миеломой в Рязанской области с 2011 по 2019 гг.

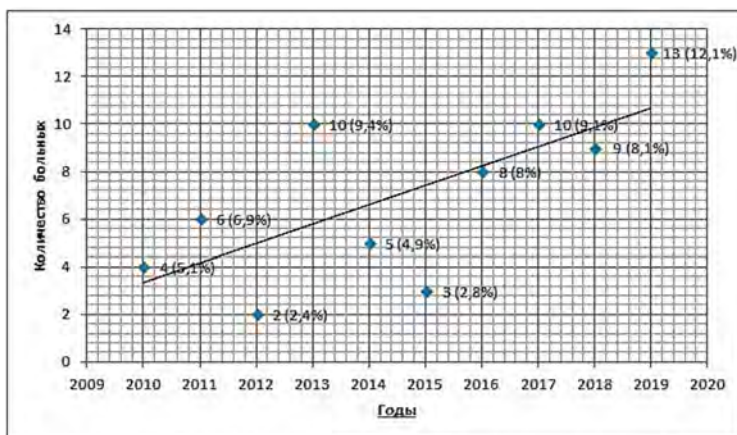


Рисунок 4. Динамика показателя госпитальной летальности больных множественной миеломой в Рязанской области с 2010 по 2019 г. В скобках указан процент от общего числа больных с ММ

Заключение. Производство Лиоплазма® исключает использование открытых стеклянных флаконов, «чистых» помещений и асептического оборудования. Лиоплазма® клинически эффективна и удобна для использования в условиях ЧС. Ее применение более экономически целесообразно по сравнению с зарубежными аналогами.

Цель работы. Анализ эпидемиологических показателей симптоматической множественной миеломы за 10 лет (2010–2019 гг.) в Рязанской области.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 343 медицинских карт пациентов с симптоматической множественной миеломой, проходивших стационарное лечение с 2010 по 2019 год. Рассчитаны показатели заболеваемости, распространенности, госпитальной летальности и общей выживаемости. Данные представлены в виде средней арифметической, медианы (Me), стандартного отклонения (m), доверительного интервала (ДИ). Использован критерий Шапиро — Уилка ($p < 0,05$), критерий Стьюдента, метод Каплана — Мейера. Статистическая обработка проведена с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение. Из 343 пациентов мужчин — 146 (43%), женщин — 197 (57%). Наибольшее число впервые выявленных пациентов на 100 000 населения приходится на 2018 год (4,19), наименьшее — на 2012 год (1,83). Медиана возраста составила 64 года, мужчины — 64,2, женщины — 63,8. Средний возраст пациентов при диагностике ММ 63,6 лет (95%ДИ 62,4–64,7), что согласуется с общероссийскими данными. Рисунок 1 демонстрирует наибольшее количество пациентов пожилого и старческого возраста (60–89 лет). Пик заболевших — в интервале 60–69 лет. В возрасте 50 и более лет преобладают женщины. Показатели заболеваемости представлены на рис. 2. Количество случаев впервые выявленной

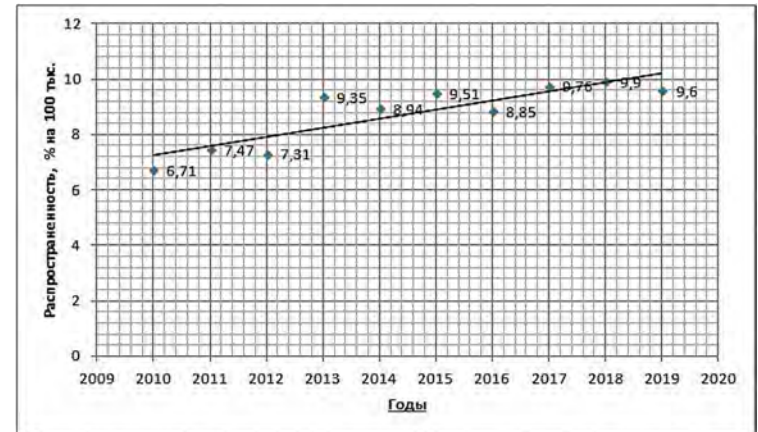
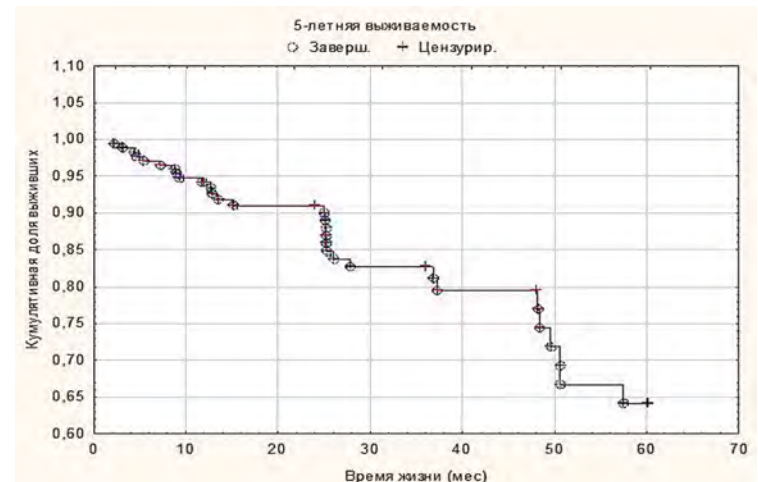


Рисунок 3. Показатель распространенности множественной миеломы в Рязанской области с 2010 по 2019 г.



ММ за период с 2011 ($n=33$) по 2019 г. ($n=43$) возросло на 30,3%, а сам показатель демонстрирует увеличение на 12,9%. Заболеваемость ММ составила 3,3 случая на 100 000 населения (95%ДИ 2,7–3,8). Показатель распространенности ММ (рисунок 3) возрос в 1,43 раза. Пик отмечен в 2018 году (9,9). Распространенность заболевания среди женщин статистически значимо выше, чем среди мужчин (9,7 и 7,4 случая на 100 000 женского и мужского населения соответственно) ($p=0,002$). Распространенность ММ составила 8,7 на 100 000 населения (95%ДИ 7,9–9,5). Госпитальная смертность больных ММ (рисунок 4) увеличилась с 5% в 2010 г. до 12% в 2019 г. наряду с ростом количества госпитализаций с 337 случаев до 394. Показатель госпитальной летальности составил 7,1 (95%ДИ 5,4–7),

среди женщин — 6,2 (95%ДИ 4,1–8,2), среди мужчин — 8 (95%ДИ 5,1–10,8). Общая 5-летняя выживаемость пациентов, включенных в анализ в 2011–2015 гг., составила 64%.

Заключение. Заболеваемость составляет 3,3 случая на 100 000 населения (95%ДИ 2,7–3,8). За последние 10 лет отмечается рост заболеваемости. Распространенность — 8,7 на 100 000 населения (95%ДИ 7,9–9,5). Показатель продемонстрировал увеличение в 1,43 раза за 10 лет. Среди женщин заболевание встречается чаще, чем среди мужчин ($p=0,002$). Увеличение госпитальной летальности, на наш взгляд, связано с существенным повышением приверженности пациентов к терапии, в том числе и в терминальных стадиях заболевания. Общая 5-летняя выживаемость составила 64%.

Валиев Т. Т.¹, Шервашидзе М. А.², Батманова Н. А.², Осипова И. В.³, Бурлуцкая Т. И.⁴, Осмульская Н. С.⁵, Попова Н. А.⁶,
Сабанцев С. Л.⁷, Юлдашева С. А.⁸, Киргизов К. И.², Варфоломеева С. Р.²

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ²НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, ³ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г.Казань, ⁴ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», 308036, Белгород, ⁵БУЗОО «Областная детская клиническая больница», г. Омск, ⁶БУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, ⁷ГБУ РМЭ «ИДГБ им. Л.И. Соколовой», г. Йошкар-Ола, ⁸Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк

Введение. Современные протоколы лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей являются высокоэффективными и позволяют достичь многолетней общей выживаемости у 90% пациентов. В связи с этим, предпринимаются попытки лечения подростков и молодых взрослых по данным протоколам, но подобный опыт в России весьма ограничен.

Цель работы. Представить результаты терапии детей, подростков и молодых взрослых с ОЛЛ по протоколу ALL-IC BFM 2002 в рамках мультицентрового исследования.

Материалы и методы. С 01.05.2003 по 01.10.2023 было включено 745 пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛЛ в возрасте от 1 года до 21 лет (средний возраст 8,6), получивших лечение по программе ALL-IC BFM 2002. Соотношение по полу (м:ж) составило 1:1. В-линейный ОЛЛ был диагностирован у 654 (87,8%) пациентов, Т-линейный ОЛЛ — у 91 (12,2%). Стратификация по группам риска проводилась согласно критериям протокола. Средний срок наблюдения — 10 лет.

Результаты и обсуждение. По группам риска больных ОЛЛ распределялись следующим образом: в группу стандартного риска вошли 566 пациентов (76,0%), среднего — 141 пациент (18,9%), в группу высокого риска — 38 пациентов (5,1%). Первая контрольная точка оценки эффективности проводимого лечения — ответ на 8 день терапии преднизолоном. У большинства пациентов из группы стандартного и среднего риска отмечался хороший ответ на преднизолон, 531(95%) и 135(95,7%) соответственно, тогда как в группе высокого риска только у 27(71,1%) больных произошла элиминация бластных клеток из периферической крови. Вторая контрольная точка — ответ

по костному мозгу на 15 день лечения. В группе высокого риска ответ М1 (менее 5% бластов в костном мозге) получен у 25 (65,8%) пациентов, М2 (5–25%) — у 1 (2,6%) больного и у 12 (31,6%) — ответ М3 (более 25% бластов). В группе стандартного риска большинство (492 (95,2%) пациента) были с ответом М1, 27 (5,1%) — М2 и всего 13 (2,4%) — с М3. Для группы среднего риска: М1 — 125 (88,7%), М2 — 8 (5,7%) и М3 — 8 (5,7%). Третья контрольная точка программного лечения — ответ по костному мозгу на 33 день. Отмечено, что 6 (19,4%) пациентов группы высокого риска не достигли ремиссии, все эти пациенты в дальнейшем рецидивировали. У 2 (0,4%) пациентов из группы стандартного и 1 (0,9%) пациента из группы среднего риска также не получено ремиссии к 33-му дню терапии (в дальнейшем развился рецидив). При оценке 10-летней выживаемости пациентов были получены следующие результаты. ОВ в группе больных ОЛЛ стандартного риска составила — 81,5 (1,1)%, среднего 93,7 (2,5)% и высокого — 54,7 (16,8)%. БРВ в группе стандартного риска составила 88,6 (1,7)%, в группе среднего риска — 77 (8,8)%, высокого — 34,3 (17,7)%. БСВ была 76,5 (10,3)% для группы стандартного риска, 77 (8,8)% — для среднего и 16,7 (14,4)% — для высокого.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о возможности достижения 10-летней ОВ при ОЛЛ в 93,7 (2,5) % среди больных (в том числе и молодых взрослых) группы среднего риска. Дальнейшие модификации терапии должны быть направлены на повышение выживаемости в прогностически неблагоприятной группе пациентов (высокого риска), где возможной дополнительной опцией станет включение таргетных препаратов (блинамомаб).

Васильева А. Н., Алешина О. А., Ершов А. А., Обухова Т. Н., Исинова Г. А., Котова Е. С., Лучкина В. К., Ахмерзаева З. Х.,
Паровичникова Е. Н.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕСТРОЕК ГЕНА *BCL11B* У БОЛЬНЫХ С Т-КЛЕТОЧНЫМИ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Ген В-клеточного лейкоза/лимфомы 11В (*BCL11B*) является членом семейства BCL, который играет решающую роль в развитии, пролиферации и дифференцировке Т-клеток. Было описано, что аномалии гена *BCL11B* встречаются у больных с Т-ОЛЛ. Несколько исследовательских групп оценили мутационный статус *BCL11B* у больных с Т-ОЛЛ: транслокации с участием *BCL11B* встречались у 3,6% — 16% больных, причем наиболее часто у больных с ранними иммунофенотипическими вариантами (ИФТ). В консенсусе WHO 2022 в отдельную группу вынесен Т-ОЛЛ из ранних предшественников (ЕТР) с аномалиями *BCL11B*, однако диагностическое значение выявленных перестроек остается неясным.

Цель работы. Охарактеризовать группу пациентов ОЛЛ с ранним Т-клеточным вариантом и перестройками гена *BCL11B/14q32.2* и определить их клиническое значение.

Материалы и методы. В исследование включено 23 пациента с ранними (Т1/Т2) ОЛЛ, которым проведена терапия по протоколу ОЛЛ-2016. Всем выполнено исследование методом FISH с зондом *BCL11B* (14q32.2) и СЦИ. Характеристика пациентов: 15 (65%) мужчины, 8 (35%) женщины, медиана возраста 34 года (19–50); 12 ЕТР и 11 nearЕТР. Медиана Нб составила 101 г/л, лейкоцитов — 17,375 тыс./мкл, тромбоцитов — 61,5 тыс./мкл, ЛДГ — 511,5 ЕД/л. Вовлечение средостения у 14 (61%), ЦНС у 8 (35%). Нормальный кариотип у 5 (22%), аномальный кариотип у 18 (78%): из них комплексный кариотип (КК) с аномалиями TP53 у 3 (16%), КК с аномалиями TP3 и перестройкой MLL у 1 (5%), только КК у 7 (39%), только перестройка MLL у 1 (5%), только аномалии TP3 у 1 (5%), у 5 (27%) — иные некомплексные перестройки.

Результаты и обсуждение. Дополнительный сигнал от локуса гена *BCL11B/14q32.2* (трисомия 14 или дупликация *BCL11B/14q32.2*)

выявлен у 3 (13%) больных с ранним вариантом ТОЛЛ. 2-летняя общая выживаемость статистически не различалась и составила 59% в группе без дупликации BCL11B и 50% в группе с дупликацией BCL11B ($p=0,78$). Все 3 больных с дупликацией BCL11B по данным ИФТ — ЕТР. Первичная рефрактерность в группе с дупликацией BCL11B не зафиксирована, выявлена у 4 (20%) в группе без дупликации BCL11B. Алло-ТГСК в группе с дупликацией BCL11B выполнено 100% больным, без — у 8 (40%). Рецидив заболевания в группе с дупликацией BCL11B зафиксирован у 1 (33%), в группе без — у 9 (47%) пациентов, у 1 больного не удалось достичь ремиссии, у 1 больного констатировано развитие вторичного МДС (табл.).

Заключение. Дополнительный сигнал от локуса гена BCL11B/14q32 встречается у 13% больных с ранним вариантом Т-ОЛЛ и ассоциирован непосредственно с ЕТР. Необходимы результаты дальнейших наблюдений с целью определения долгосрочных прогнозов.

Таблица. Характеристика больных в зависимости от наличия аномалий гена BCL11B

Показатель	BCL11B+	BCL11B-	p
Возраст, лет, медиана	36	33,5	$p=0,588$
Гемоглобин, г/л, медиана	86	103	$p=0,725$
Лейкоциты, тыс/мкл, медиана	9,38	18,56	$p=0,050$
Тромбоциты, тыс/мкл, медиана	32	67	$p=0,986$
ЛДГ, Ед/л	3188	367	$p=0,42$
Поражение средостения, %	1 (33%)	13 (65%)	0,295
Нейролейкемия, %	2 (66%)	6 (30%)	0,214
КК, %	2 (66%)	8 (40%)	0,385
Доля ЕТР, %	3 (100%)	9 (45%)	0,076
Доля алло-ТГСК, %	3 (100%)	8 (40%)	
2-летняя ОВ, %	59%	50%	0,78
Первичная рефрактерность, %	0 (0%)	4 (20%)	0,395
2-летняя БРВ, %	50%	53%	0,89

Васильченкова П. И., Никифорова К. А., Капранов Н. М., Никулина О. Ф., Цветаева Н. В., Суримова В. А., Гальцева И. В., Лукина Е. А.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СОДЕРЖАНИИ CD4+ И CD8+ Т-ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ НЕЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ: СЛУЧАЙНОСТЬ ИЛИ ЗАКОНОМЕРНОСТЬ?

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Термин «Аутоиммунная гемолитическая анемия» (АИГА) объединяет гетерогенную группу клинических форм, общей характеристикой которых является наличие аутоантител к поверхностным антигенам мембран эритроцитов. С учетом предполагаемой важной роли Т-лимфоцитов в патогенезе аутоиммунных заболеваний, можно предположить, что изменения в субпопуляционном составе регуляторных Т-клеток у больных АИГА могут служить дополнительными критериями для выбора тактики лечения и оценки его эффективности.

Цель работы. Изучить количественные показатели основных субпопуляций Т-лимфоцитов у больных АИГА до начала иммуносупрессивной терапии.

Материалы и методы. В исследование включили 27 больных с впервые установленным диагнозом АИГА, из них 11 — с тепловыми антителами, 15 — с холодовыми антителами и 1 больной — со смешанным типом антител. Медиана возраста больных составила 62 года (2279), соотношение мужчин и женщин — 1:2. Медианы основных гематологических показателей больных были следующими: гемоглобин — 87 г/л (58–112), эритроциты — 2,3 млн/мкл (0,4–3,4), ретикулоциты — 197 тыс/мкл (60–586), непрямого билирубин — 40 мкмоль/л (18–108), лактатдегидрогеназа — 449 Е/л (207–960). Контрольную группу составили 30 доноров крови в возрасте от 50 до 60 лет (медиана 56 лет), соотношение мужчин к женщинам — 3:1. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител к Т-хелперам общим (Th:CD3+CD4+), цитотоксическим Т-клеткам (CD3+CD8+), наивным CD3+CD8+ (NV CD8+:CD3+CD8+CD45RA+CCR7-), к Т-регуляторным

клеткам (Treg:CD3+CD4+CD127lowCD25high) и к Treg, несущим иммунофенотип Th 1 типа (TregTh1:CD3+CD4+CD127lowCD25highCCR6-CXCR3-CCR4-CCR10-CXCR5-), Th 2 типа (TregTh2:CD3+CD4+CD127lowCD25highCCR6-CXCR3-CCR4-CCR10-CXCR5-), Th 17 типа (TregTh17:CD3+CD4+CD127lowCD25highCCR6-CXCR3-CCR4-CCR10-CXCR5-), Th 22 типа (TregTh22:CD3+CD4+CD127lowCD25highCCR6-CXCR3-CCR4-CCR10-CXCR5-).

Результаты и обсуждение. У больных АИГА медиана абсолютного количества CD4+ клеток составила 0,59 (0,1–1,26) и значимо не отличается от контрольной группы. При анализе Treg у больных выявили увеличение численности TregTh2, медиана которой составила 0,012 (0,003–0,037), что достоверно выше, чем в контрольной группе ($M=0,006$ (0,0008–0,013), $p=0,0012$) (рис. 1). Количество TregTh1, TregTh17 и TregTh22, а также CD3+CD8+ клеток не отличалось от показателей контрольной группы. Вместе с тем, выявлено повышение содержания NV CD8+, медиана 0,17 (0–0,32), что достоверно превышает показатель контрольной группы — медиана — 0,1 (0,022–0,26), $p=0,0005$ (рис. 2). Феномен повышения содержания NV CD8+ пока трудно интерпретировать и требует дальнейшего изучения.

Заключение. Иммунные механизмы поддержания толерантности тесно связаны с функциональной активностью различных субпопуляций регуляторных Т-клеток. Нарушение баланса в соотношении этих субпопуляций может играть важную роль в патогенезе системных аутоиммунных заболеваний, в том числе АИГА. Выявленные у нелеченных пациентов с АИГА особенности в балансе иммунорегуляторных клеток требуют дальнейшего изучения и клинических сопоставлений.

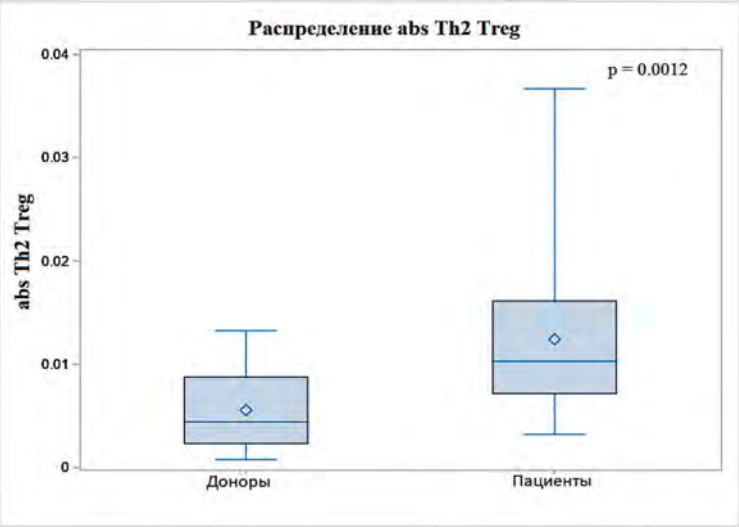


Рис. 1

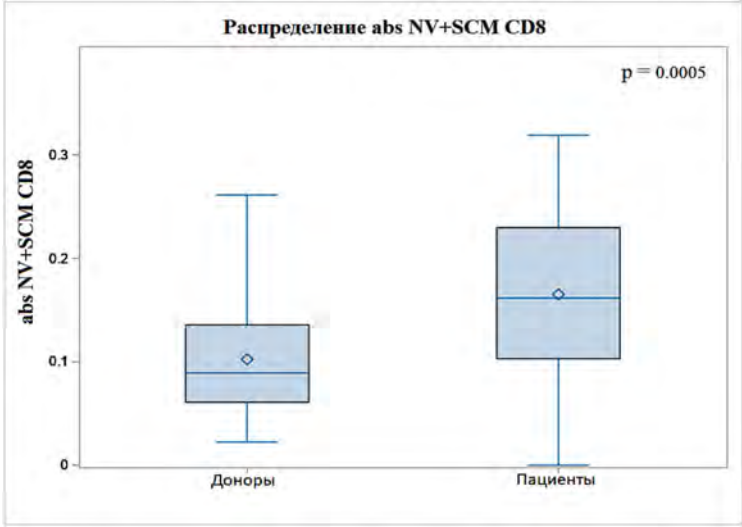


Рис. 2

Витрищак А. А.¹, Владовская М. Д.¹, Цебровская Е. А.², Кулагин А. Д.¹

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЙ «ВРАЧ–ВРАЧ» В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛИНИКИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ (ОПЫТ НИИ ДОГИТ им. Р.М. ГОРБАЧЕВОЙ)

¹ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой, ²ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России

Введение. Телемедицинские консультации (ТМК) «врач–врач» являются актуальным вариантом дистанционного взаимодействия медицинских работников между собой и активно внедряются в Российской Федерации.

Цель работы. Проанализировать активность и эффективность ТМК в клинике гематологического профиля

Материалы и методы. Специалисты НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой с 2018 г. проводят плановые ТМК «врач–врач» по профилям гематология, онкология, детская онкология, детская онкология-гематология на платформе Телемедицинская система дистанционных консультаций федерального и регионального уровней (платформа).

Результаты и обсуждение. В период с 2021 по 2023 год эксперты НИИ провели 1901 ТМК, из них по профилям гематология — 66,9%, онкология — 10,1%, детская онкология — 21,6%, аллергология и иммунология — 0,8%, педиатрия, неврология, нейрохирургия, нефрология — по 0,1%, терапия, пульмонология, детская кардиология — по 0,05%. Запросы на ТМК поступали из всех субъектов РФ, наибольший удельный вес составили запросы из Приволжского (21,5%), Сибирского (18,99%) и Уральского (16,0%) ФО, наименьший — Северо-Кавказского ФО (3,3%). По результатам ТМК 47,8% пациентам было рекомендовано обращение в Федеральные центры, в том числе в НИИ ДОГИТ обратились 14,9% ($n=283$) пациентов. По каналу ОМС, включая лабораторные исследования, получили

услуги 21,9% ($n=62$) пациентов. Госпитализированы в стационар 47,3% ($n=134$) пациентов, из них 44,8% ($n=60$) по каналу ВМП; в дневной стационар — 30,0% ($n=85$), из них по каналу ВМП — 9,4% ($n=8$). По результатам ТМК у 20,1% ($n=57$) пациентов, обратившихся в НИИ, были определены показания к ТГСК и проведена инициация поиска донора, выполнено HLA-типирование в лаборатории НИИ. Врачи НИИ использовали платформу для запроса ТМК в других федеральных центрах ($n=125$) по профилям гематология — 69,6%, детская онкология — 15,2%, детская кардиология — 8,8%, аллергология и иммунология — 3,2%, онкология — 1,6%. Технические и организационные условия осложняли работу специалистов с платформой и возможность анализа результатов использования сервиса ТМК. Запросы по профилям, неспецифичным для НИИ, формирование дублирующих запросов, некорректность оформления паспортной части, вероятно, связаны с недостаточным владением специалистами техническим функционалом платформы и определяется уровнем обучения, финансированием раздела работы специалиста. Рост количества ТМК косвенно отражает процесс распространения цифровизации медицины.

Заключение. ТМК остается доступной и быстрой технологией организации и оказания медицинской помощи. Расширение перечня областей применения, популяризация метода, обучение специалистов позволит рациональнее использовать функциональные и технические возможности технологии

Волкова С. А.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (РРММ) В КРУПНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Введение. Лечение пациентов с РРММ с начала 2020 г стало возможным с применением комбинаций из 3 классов таргетных препаратов одновременно в рамках программ: высокочрезвычайных нозологий (ВЗН) и обязательного медицинского страхования. Несмотря на очевидные успехи лечения в отдельных центрах или при применении отдельных препаратов, популяционных данных о лечении РРММ в реальной клинической практике мало.

Цель работы. Анализ РРММ и результатов её лечения в реальной клинической практике на основе регистра пациентов ВЗН Нижегородской области с 01.2020 по 09.2023.

Материалы и методы. Электронная база данных — регистр пациентов программы ВЗН и единой цифровой платформу (ЕЦП). Первичные данные: выписки из амбулаторных карт пациентов

медицинских организаций (МО) по месту прикрепления, консультативные заключения гематолога и/или выписные эпикризы из 9 МО первично специализированной и специализированной, высокотехнологической помощи по гематологии. Анализируемые показатели и конечные точки: демографические данные, основные характеристики заболевания на момент диагностики, программы лечения в 1, 2, 3, 4-й линиях терапии, результаты — по критериям КР144/1 (2020) и IMWG (2014), бессобытийная (БСВ) и общая выживаемость (ОВ). События: смерть, любой вид прогрессии, непереносимая токсичность (отказ пациента или врача от проводимой схемы терапии).

Результаты и обсуждение. С 01.2020 пролечено 307 пациентов: Ж — 185 (60%), медиана (диапазон) возраста — 66 (37–86) лет, М — 122 (40%), 65 (35–89) лет, в возрасте до 65 лет — 155 (50%). Тип

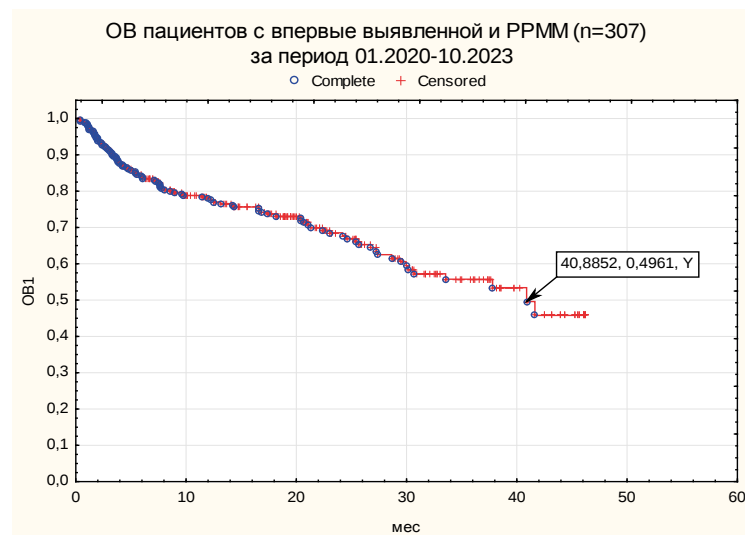


Рис. 1

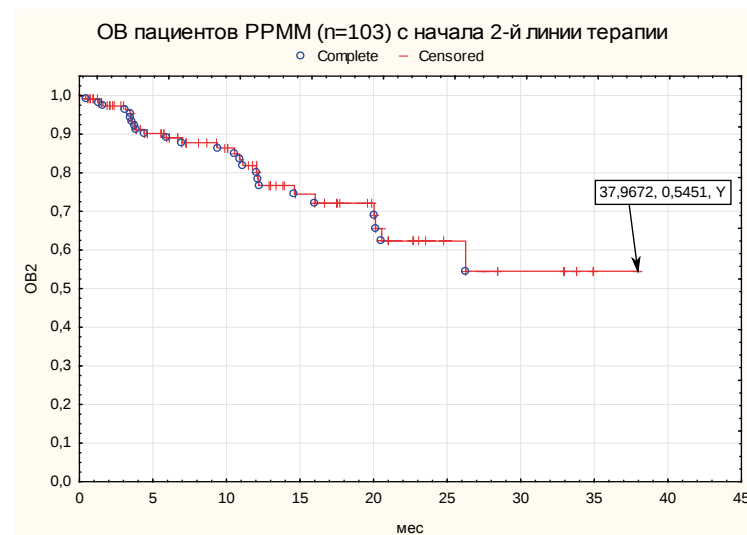


Рис. 2

секреции: IgG — 31%, FLC — 16%, не секретирующая — 6%. В дебюте: III стадия по SD — 64%, включая 21% — ППВ, гемодиализ у 9%, плазмцитомы у 21%. На момент анализа РРММ у 103 (34%) из 307 человек: Ж — 61 (59%), 66 (35–89) лет, М — 42 (41%), 65 (39–89) лет. Терапию 2, 3, 4-й линии получили (n=): 103, 28 и 12; с длительностью лечения (медиана (диапазон) мес): 5 (0,5–33), 3 (0,5–21), 2 (0,5–10) мес. Частота применения препаратов Bor, Ixa, Car, Len, Pom, Dara, Elo, Isa в зависимости от линии терапии 1, 2, 3, 4-я: Bor — 100, 18, 18 и 8%, Ixa — 0, 15, 4, 0%, Car — 0, 5, 29, 33%, Len1, 77, 43, 8%; Pom — 0, 0, 4, 42%; Dara — 0, 27, 50, 58%; Elo — 0, 3, 4, 8%; Isa — 0, 0, 4, 0%. Клеточная терапия проведена 6 (30%) после 2, 3-й линий из 20 всего. Частота общего ответа (ЧОО), включая ПО, охЧО, ЧО, МО, после 1, 2, 3, 4-й линии: 73, 57, 53, 50%, нет данных (не завершили лечение)

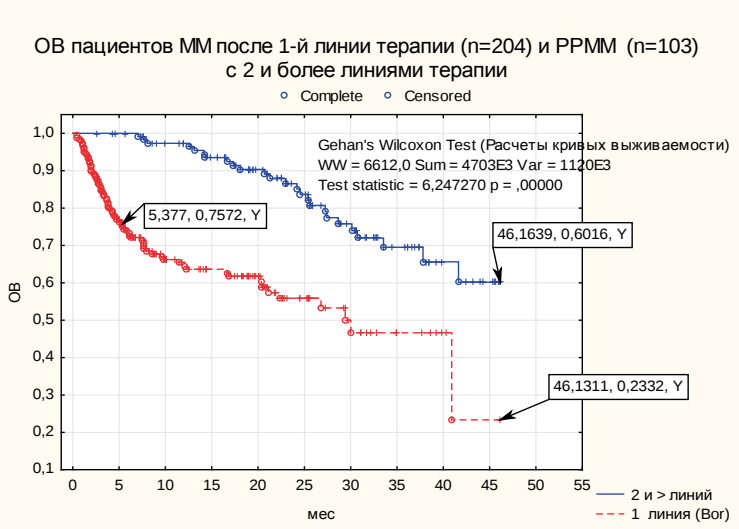


Рис. 3

в 3, 11,7, 25% случаях. Медиана БСВ после 1, 2, 3, 4-й линий: 16, 8, 6, 4 мес. Медиана ОВ с начала 1-й линии — 41 мес., с начала 2-й — не достигнута: 55% живы 38 мес., с начала 3-й: 30% живы 22 мес., 4-й: 58% живы 13 мес. ОВ статистически достоверно различна у пациентов, только после 1-й линии терапии и при РРММ: 46 мес — соответственно живы 23 и 60% больных (GW test $p=0.000...$) и в зависимости от применения клеточной терапии: 46 мес. живы 78% после хотя бы 1 ауто-ТГСКК, по сравнению с 48% без (GW test $p=0.01080$).

Заключение. Новые препараты улучшают прогноз пациентов с РРММ. Летальность в первые месяцы терапии фатально снижает результаты лечения ММ в целом.

Максимальные усилия необходимо направить лечение первичных пациентов и первого рецидива (рисунки 1–4).

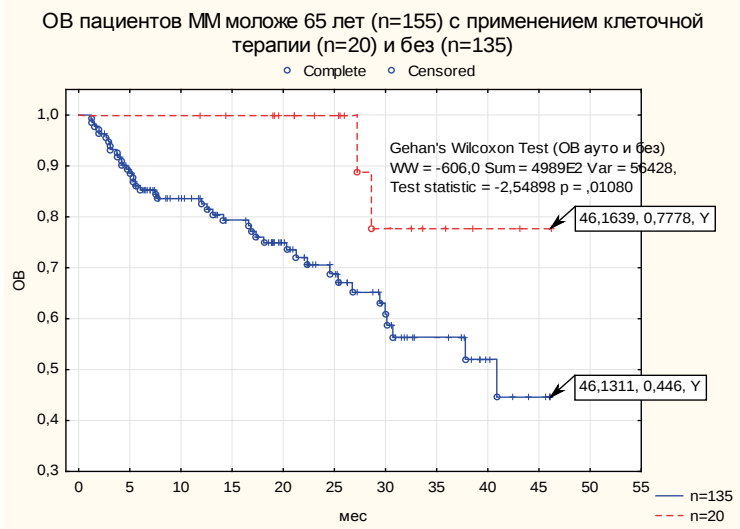


Рис. 4

Волошин С. В.¹, Куневич Е. О.¹, Зюзгин И. С.², Кувшинов А. Ю.¹, Сидоркевич С. В.¹

ФАКТОРЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ОСНОВНЫХ РЕЖИМОВ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ: ДАННЫЕ ДВУХЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА», ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп R-CHOP и RB

Показатель	R-CHOP (n=132)	RB (n=92)	p
Возраст, лет	52,0 (42,8–62,0)	41,5 (37,8–63,3)	0,9307
Пол, %:			
М	31,8	33,7	
Ж	68,2	66,3	0,7680
GELF-критерии, %:			
bulky	42,4	41,3	0,8673
≥ 3 очагов размером ≥ 3 см	78,0	76,1	0,7329
спленомегалия	30,3	30,4	0,9832
цитопения	4,5	3,3	0,5301
>5x10 ⁹ /л опухолю. клеток	6,1	7,6	0,6484
плеврит/асцит	12,1	8,7	0,4148
B-симптомы	38,6	27,2	0,0747
Grade, %:			
1–2	56,8	88,0	
3A	43,2	12,0	<0,0001*
Экстранодальное пораж., %	34,1	31,5	0,6875
Поражение КМ, %	46,2	53,3	0,2992
Стадия (Ann Arbor), %:			
I–II	10,6	12,0	
III–IV	89,4	88,0	0,7522
Клинический анализ крови:			
лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,6 (4,5–7,2)	6,5 (4,7–8,4)	0,0363*
лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,20 (0,87–1,75)	1,43 (1,03–2,32)	0,0444*
β2-МГ, мг/мл	3,46 (2,26–5,38)	3,43 (1,73–6,82)	0,6235
ЛДГ, Ед/л	214 (170–271)	204 (168–288)	0,3850
BCL2/18q21 [FISH], %	35,2	38,5	0,7266
Частота ответа ¹ , %:			
ЧО	43,9	42,4	0,8181
ПО	53,0	53,3	0,9729
ОО	90,9	85,9	0,2386

Примечание: КМ — костный мозг, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ОО — объективный ответ, ПО — полный ответ, ЧО — частичный ответ, β2-МГ — бета-2-микроглобулин; ¹ — оценка ответа проводилась после 6 циклов иммунохимиотерапии (в течение первых 6 месяцев от начала лечения); * — различия между группами достоверны $p<0,05$.

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) — неходжкинская В-клеточная лимфома, характеризующаяся индолентным течением. Изучение как биологических параметров опухоли, так и предикторов плохого ответа на используемые схемы терапии важно с точки зрения парадигмы персонифицированной терапии.

Цель работы. Оценить факторы неэффективности основных режимов иммунохимиотерапии первой линии у пациентов с ФЛ.

Таблица 2. Значимые предикторы в отношении достижения объективного ответа после окончания индукционного этапа терапии первой линии (в группах R-CHOP и RB)

	Предиктор	Вес	SE	Z	p	ОШ	95%ДИ	
							нижний	верхний
R-CHOP	Однофакторный анализ							
	β2-МГ (4,59)	−1,95	1,181	−1,65	0,0984	0,142	0,014	1,437
	RD _I ₁₃	−2,138	0,641	−3,33	0,0009*	0,118	0,034	0,414
RB	Однофакторный анализ							
	Пораж. КМ	1,09	0,642	1,70	0,0894	2,978	0,845	10,490
	ЛДГ	−1,581	0,647	−2,44	0,0146*	0,206	0,058	0,731
	β2-МГ (2,64)	−1,54	0,830	−1,86	0,0631	0,214	0,042	1,088
	LYMPH	−1,764	0,842	−2,095	0,0362*	0,171	0,033	0,893
	RD _I ₁₃	0,765	1,09	0,704	0,4815	0,465	0,055	3,917
	Многофакторный анализ							
	Константа	0,723	0,926	0,781	0,4348	2,061	0,3357	12,650
	ЛДГ	1,848	0,715	2,586	0,0097*	0,157	0,0388	0,639
	LYMPH	1,758	0,934	1,883	0,0597	0,172	0,0277	1,074

Примечание: ДИ — доверительный интервал, КМ — костный мозг, ЛДГ — лактатдегидрогеназа (>280 Ед/л), ОШ — отношение шансов, LYMPH — количество лимфоцитов (>5x10⁹/л), RDI₁₃ — относительная интенсивность дозы (снижение на 13% от должной); β2-МГ — бета-2-микроглобулин (указан пороговый уровень); * — параметр достоверный $p<0,05$.

Материалы и методы. В исследование включено 224 пациента с ФЛ 1–3А цитологического типа, наблюдавшихся в РосНИИГТ ($n=107$) и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова ($n=117$) в период с 2007 по октябрь 2023 г., получивших в качестве терапии первой линии RCHOP (58,9%) и RB (41,1%), табл. 1. Медиана возраста составила 52 года, медиана наблюдения — 3,0 года. Полученные данные анализировались с использованием Jamovi 2.4.8.0 и R version 4.2.2. В качестве первичной контрольной точки оценивалось достижение объективного ответа (ОО) после проведения индукционного этапа терапии первой линии и оценка ВБП и ВБР.

Результаты и обсуждение.

По данным литературы отклонение относительной интенсивности дозы (RDI) на 10–25% от должного является достоверно неблагоприятным фактором у пациентов с В-клеточными НХЛ. В соответствии с полученными результатами наиболее значимым в отношении достижения ОО оказался уровень RDI, равный 13% (RDI13), ОШ составило 0,363 (95%ДИ: 0,143–0,917), $p=0,0321$. По результатам однофакторной лог-регрессии в группе R-CHOP с недостижением ОО достоверно было связано только RDI13 (ОШ=0,118, $p=0,0009$), повышение бета2-микроглобулина ($b2\text{-МГ}$) ($\geq 4,59$ мг/л) имело некоторую тенденцию (ОШ=0,142, $p=0,0984$). В многофакторной модели оба параметра не были статистически значимыми ($p>0,1$). В группе RB согласно однофакторному анализу значимыми предикторами являлись количество лимфоцитов (ОШ=0,171, $p=0,0362$) и уровень ЛДГ (ОШ=0,206, $p=0,0146$), который сохранил свою значимость и в многофакторной модели. Примечательно, что снижение RDI (абсолютное значение) в группе RB не было связано с недостижением ОО (для непрерывной переменной: ОШ=0,335, $p=0,2383$), в том числе и снижение на 13% (для бинарной переменной: ОШ=0,465, $p=0,4815$), табл. 2. У больных с повышенным $b2\text{-МГ}$ ($>2,64$ мг/л) 2-летняя ВБП в группе R-CHOP составила 78,4% (67,9–90,6) и была достоверно выше, чем в группе RB — 59,4% (44,4–71,3), $p=0,035$. Наоборот, у пациентов с отсутствием поражения костного мозга или без лимфоцитоза ($<5 \times 10^9/\text{л}$) в дебюте заболевания схема RB продемонстрировала значимую более высокую эффективность. В группе RB у больных без поражения костного мозга 5-летняя ВБР составила 87,8% (73,4–100,0), а в группе R-CHOP — 48,3% (31,8–73,3; медиана 53,8 месяцев), $p=0,044$. У пациентов без лимфоцитоза, получивших терапию RB, 3-летняя ВБР составила 85,3% (75,1–97,0), а у больных, получивших R-CHOP, выживаемость равнялась 63,0% (52,4–75,8), $p=0,026$ (рис. 1).

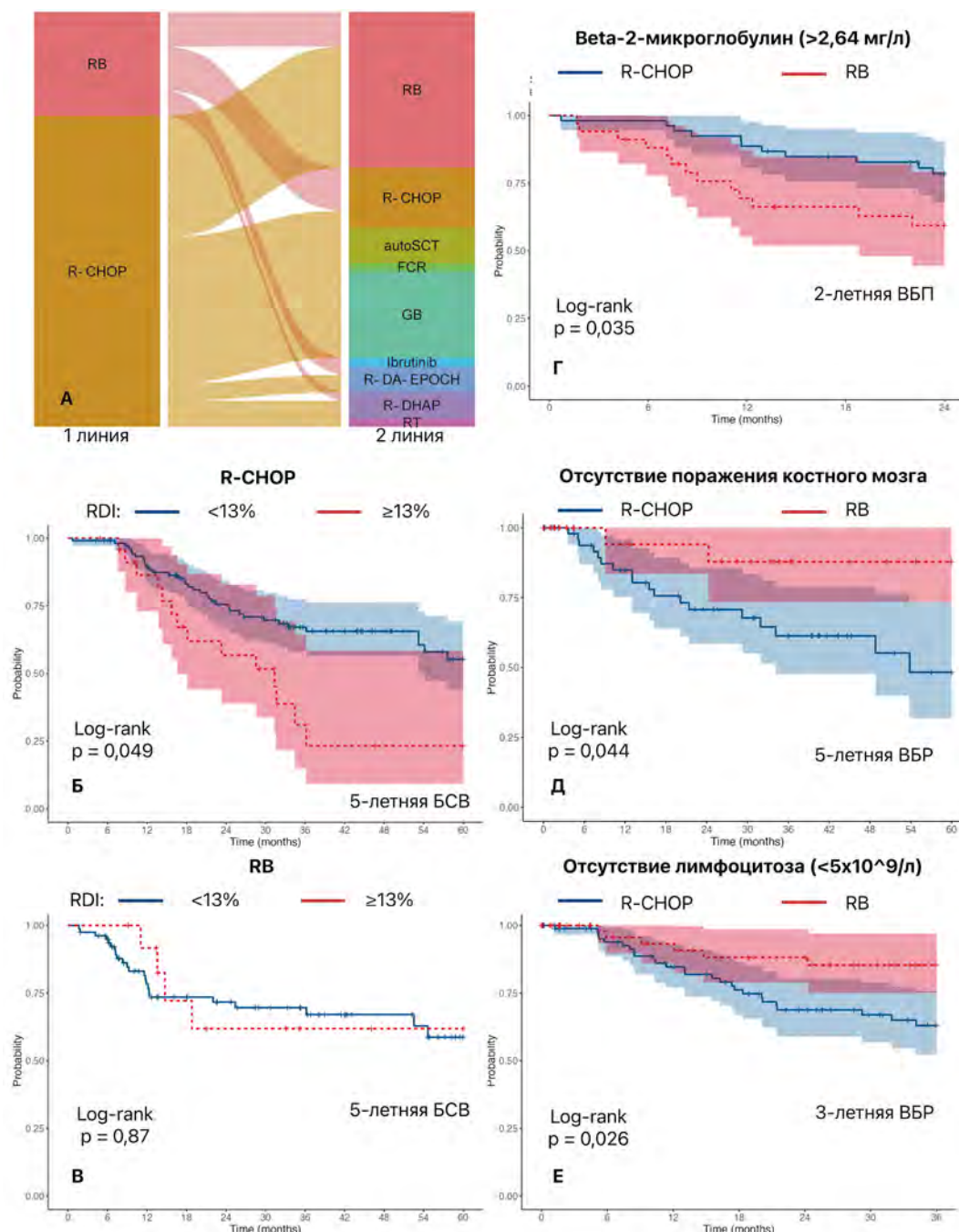


Рисунок 1. Последовательность терапии и показатели выживаемости в группах R-CHOP и RB в зависимости от предикторов неэффективности:

А) Последовательность лечения пациентов с ФЛ в изучаемой выборке;
 Б) Пятилетняя бессобытийная выживаемость пациентов, получивших R-CHOP в первой линии терапии, в зависимости от отклонения интенсивности дозы от должной на 13%;
 В) Пятилетняя бессобытийная выживаемость пациентов, получивших RB в первой линии терапии, в зависимости от отклонения интенсивности дозы от должной на 13%;
 Г) Двухлетняя выживаемость без прогрессирования у пациентов с повышенным уровнем бета2-микроглобулина в зависимости от терапии первой линии (RCHOP и RB);
 Д) Пятилетняя выживаемость без рецидива у пациентов без поражения костного мозга в зависимости от терапии первой линии (RCHOP и RB);
 Е) Трехлетняя выживаемость без рецидива у пациентов без лимфоцитоза в дебюте заболевания ($<5 \times 10^9/\text{л}$) в зависимости от терапии первой линии (RCHOP и RB)

Заключение. Снижение интенсивности дозы значимо влияет на эффективность режима R-CHOP. У пациентов с повышенным $b2\text{-МГ}$ ($>2,64$ мг/л) в качестве терапии первой линии предпочтительно использовать схему R-CHOP, а у больных без поражения костного мозга и без лимфоцитоза ($<5 \times 10^9/\text{л}$) в дебюте заболевания — RB.

Волчков Е. В.

ИЗУЧЕНИЕ ЮММЛ И RALD С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИЙ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ЕДИНИЧНЫХ КЛЕТОК

НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Введение. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) и RAS-ассоциированное аутоиммунное лейкопролиферативное заболевание (RALD) имеют схожие клинические проявления и генетику — мутации в RAS-сигнальном пути, а также высокие риски трансформации во вторичный острый миелоидный лейкоз (вОМЛ). Технологии секвенирования единичных клеток позволили изучать генетические и экспрессионные различия на уровне отдельных клеток. В нашей работе с помощью технологий сцДНК- и сцРНК-секвенирования мы изучили ЮММЛ и RALD, а также провели сравнение экспрессионного профиля гемопоэтических клеток с контрольными образцами.

Цель работы. Изучить ЮММЛ и RALD с помощью технологий секвенирования единичных клеток.

Материалы и методы. Исследовались образцы костного мозга (КМ) пациентов с ЮММЛ и RALD. Пробоподготовка для сцДНК/РНК-секвенирование выполнялась на платформах Tapestry (Mission Bio, USA) и Chromium X (10x Genomics, USA). Секвенирование проводилось на секвенаторе Genolab M (GeneMind, China). В качестве контроля были взяты данные сцРНК-секвенирования КМ 3 здоровых детей. Анализ выполнялся с помощью биоинформатических алгоритмов.

Результаты и обсуждение. СцДНК-секвенирование 11 образцов (2 до лечения, 2 после ТГСК и 7 с развитием вОМЛ, из них 2 образца CD34+ популяция) от 8 пациентов с ЮММЛ показало, что появление на терапии клонов с дополнительной мутацией в гене SETBP1 обуславливает трансформацию во вОМЛ. При анализе стволовых клеток (HSC) у 1 пациента из 2-х не была выявлена драйверная мутация, что предполагает наличие у него RALD, а не ЮММЛ.

Дополнительно был проведен анализ HSC еще у 5 пациентов с ранее установленным RALD и 2 с ЮММЛ. У 3 из 5 пациентов с RALD драйверная мутация не была обнаружена, что предполагает наличие диагноза ЮММЛ у остальных пациентов. Также было выполнено сцРНК-секвенирование 3 образцов ЮММЛ и 1 RALD, показавшее значительную пролиферацию предшественников миеломоноцитарного ростка при угнетении других ростков по сравнению с контролем, что было подтверждено при иммунофенотипировании. Анализ дифференциальной экспрессии генов показал сходство образцов ЮММЛ и RALD. Изучение сигнальных путей показало повышенную активность MAPK пути в образцах ЮММЛ и RALD за исключением образца ЮММЛ с агрессивным клиническим течением и мутацией PTPN11. Данная активность была неравномерна в клеточных популяциях и наиболее выражена в HSC. Анализ HSC показал их сходство на уровне экспрессии между образцами ЮММЛ и RALD. Интегративный анализ не показал принципиальных различий в экспрессии между ЮММЛ/RALD и контролями.

Заключение. Прогрессия ЮММЛ во вОМЛ происходит из-за клональной эволюции в процессе лечения, а также выявили генетические различия между ЮММЛ и RALD на уровне HSC. При экспрессионном анализе выявлена популяция клеток, обуславливающая гиперпролиферативный синдром при ЮММЛ. Биологическая гетерогенность ЮММЛ может объяснить агрессивное течение при мутации PTPN11. Интегративный анализ всех клеток на уровне экспрессии генов не показал существенных различий по сравнению с контролем, что согласуется с современными тенденциями об определении ЮММЛ и RALD, как самостоятельной группы заболеваний, а не как подтипа MPN/MDS.

Габеева Н. Г., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Смольянинова А. К., Щецова О. О., Иевлева А. А., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Звонков Е. Е., Джулакян У. Л.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДВБКЛ NON-GCB ВАРИАНТ И ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ ЗВ (ФЛЗВ) ПО ПРОТОКОЛУ R-mNHL-BFM-90 В КОМБИНАЦИИ С ЛЕНАЛИДОМИДОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Белок MUM1 является ключевым белком активации каскада сигнального пути NF-κB и принимает непосредственное участие в регуляции дифференцировки, пролиферации и апоптоза В-лимфоцитов. Высокая экспрессия белка MUM1 характерна для ДВБКЛ постгерминального этапа дифференцировки (non-GCB ДВБКЛ) и в большинстве случаев ФЛЗВ. Прогноз при этих опухолях на терапии по программе R-CHOP неблагоприятный. У больных из группы высокого риска 5-лет БПВ составляет от 28% до 42% (Visco 2012). Леналидомид в комбинации с R-CHOP позволил улучшить результаты терапии, однако у 40% б-х опухоль остается резистентной. Мы предположили, что интеграция леналидомида в блокковую терапию R-mNHL-BFM-90 позволит значительно улучшить результаты в этой группе больных неблагоприятного прогноза.

Цель работы. Оценить эффективность терапии по протоколу R-mNHL-BFM-90 в комбинации с леналидомидом у больных non-GCB ДВБКЛ и ФЛЗВ.

Материалы и методы. С 05.2019 по 10.2023 в исследование было включено 11 б-х. Из них 20 с ФЛЗВ градиции и 7 с non-GCB ДВБКЛ. Медиана возраста 56 (27–69) лет; М/Ж=13/14; IPI>2 у 12 (44%); «bulky disease» у 15 (56%); множественные очаги экстранодального поражения у 7 (26%); поражение костного мозга у 5 (14%); экспрессия MUM127(100%), Ki67>80% у 8 (29%). При цитогенетическом исследовании у 7 (26%) выявлен комплексный кариотип. Перестройки гено BCL2 и MYC не выявлены ни в одном случае, гена BCL6 обнаружена в 3 (20%) случаях. У 2(11%) из 18 обнаружена mutTP53. Больные с ограниченными стадиями получали 2 блока (А, В) по протоколу R-mNHL-BFM-90 и 2 курса R-CHOP в комбинации с леналидомидом. При III-IV стадии проводили 4 блока (А, В) по протоколу R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом. Ауто-ТГСК в качестве консолидации провели 4 (15%) б-м.

Результаты и обсуждение. У всех 27 (100%) больных была достигнута ПР. У 1 больного через 2 мес после окончания лечения развился ранний рецидив; у него выявлялся комплексный кариотип, mutTP53 и del17p13. Больной погиб от прогрессии заболевания через 4 мес. Еще у 1 больного рецидив развился через 6 мес. В результате противорецидивной терапии и ауто-ТГСК была достигнута ПР. В настоящее время ремиссия сохраняется 22 мес. У всех 27 б-х токсичность курсов не превышала таковую, при лечении по протоколу R-mNHL-BFM-90 без применения таргетов. При медиане наблюдения 30 (5–46) мес у 26 (96%) из 27 б-х сохраняется ПР.

Заключение. Терапия по программе R-mNHL-BFM-90 в комбинации с леналидомидом продемонстрировала высокую эффективность в группе больных с non-GCB ДВБКЛ и ФЛЗВ, в том числе из группы высокого риска развития рецидива.

R-mNHL-BFM 90 + Леналидомид

n = 27

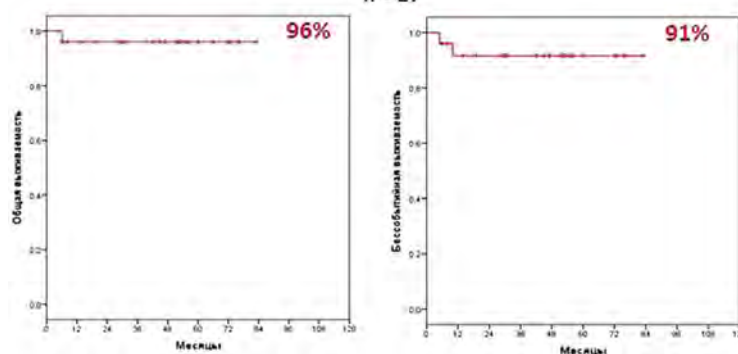


Рис.

Гавровская С. В., Сысоева Е. А., Минеева Н. В.

ОПЫТ ПОДБОРА ДОНОРА ТРОМБОЦИТОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТА С РЕФРАКТЕРНОСТЬЮ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Кроме антигенов систем ABO, Левис, I, i, P, HLA (класса I) на тромбоцитах присутствуют собственные тромбоцит-специфичные антигены HPA (Human Platelet Antigens). Подбор донорских тромбоцитов осуществляется по системе ABO и Rhпринадлежности, антигенный состав тромбоцитов не учитывается. При многократных трансфузиях может наблюдаться отсутствие прироста тромбоцитов в крови и гемостатического эффекта (рефрактерность), вызванное сенсибилизацией реципиента антигенами тромбоцитов донора и появлением иммунных антитромбоцитарных антител. Антитела, вызывающие в дальнейшем трансфузионную рефрактерность, встречаются у 20–25% пациентов даже при трансфузиях тромбоцитов, совместимых по антигенам системы HLA. Наиболее клинически значимыми являются анти-HPA-1a, анти-HPA-5b, анти-HPA-3a и анти-HPA3b антитела. Для достижения лечебного эффекта необходимы тромбоциты донора, совместимые с тромбоцитами реципиента по антигенному составу. Среди белых европейцев частота аллелей большинства генов системы HPA отклоняется в сторону «а» аллеля, а гомозиготы по «b» составляют от 0 до 15%, поэтому вероятность совместимости пациента и донора, выбранного без учета антигенного состава тромбоцитов, невелика. Возможность подбора пары донор/реципиент, типированных по тромбоцитарным антигенам, повысит результативность терапии у пациентов с рефрактерностью.

Цель работы. Оценить возможность подбора пары донор/реципиент, совместимых по тромбоцитарным антигенам.

Материалы и методы. Пациентка Б. (диагноз: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура), 68 лет, группа крови A(II) Rh+, фенотип ссееК— рефрактерная к трансфузиям тромбоконцентрата,

типирована по аллелям локусов HPA1, HPA2, HPA3, HPA4, HPA5, HPA6, HPA9, HPA15 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на анализаторе FluoVista (Inno-Train, Германия), используя набор реактивов HPAFluoGene (Inno-Train, Германия). Геномную ДНК выделяли с помощью комплекта реагентов «ДНК-сорб-В» (AmpliSens, Россия) из цельной крови, взятой в пробирку с 5% К2ЭДТА. Генотип пациентки сравнивали с генотипами 471 донора из базы доноров крови, типированных по аллелям локусов HPA, созданной в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России за 2018–2023 гг.

Результаты и обсуждение. У пациентки были обнаружены аллели HPA-1a/b, HPA-2a/a, HPA-3b/b, HPA-4 a/a, HPA-5a/b, HPA-6a/a, HPA-9a/a, HPA-15a/b. Пациентка гомозиготна по аллелю «b» локуса HPA-3, что значительно сокращает возможность подбора, так как встречаемость генотипа HPA-3b/b у белой расы составляет около 19%. В имеющейся базе доноров встречаемость такого генотипа — 19,2%. В результате сравнения обнаруженных у пациентки локусов генов HPA с данными доноров базы с учетом ABO, резусной принадлежности и фенотипа по антигенам системы Резус С, с, Е, е и Kell, совместимость по антигенному составу тромбоцитов в паре донор/реципиент обнаружена в 8 случаях (1,7%), а полное совпадение определяемых локусов обнаружено только у 1 донора (0,2%).

Заключение. Проанализирована возможность подбора пары донор/реципиент используя имеющуюся базу доноров. Совместимыми оказались всего 1,9% доноров. Необходима дальнейшая работа по расширению базы типированных доноров для подбора донорских тромбоцитов реципиентам с рефрактерностью.

Галимова М. Т., Рехтина И. Г., Менделеева Л. П.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ДЕПОЗИТОВ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ) — плазмноклеточная неоплазия, характеризующаяся отложением в почках (реже — в других органах) моноклональных свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов в виде гранулярных депозитов, что приводит к органной дисфункции. БДЛЦ остается малоизученной патологией с небольшим количеством литературных данных о возможностях и эффективности ее терапии.

Цель работы. Анализ результатов терапии пациентов с БДЛЦ.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование было включено 16 пациентов (8 мужчин, 8 женщин), получавших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в периоды с 2005 по 2014 год и с 2019 по 2023 год. Медиана возраста 53 [34–66] года. У всех больных диагноз БДЛЦ был установлен на основании световой и иммунофлуоресцентной микроскопии биоптата почки. Эффективность терапии оценивалась по гематологическому и клиническому ответу по критериям для ALамилоидоза [Version 2.2023, NCCN]. В качестве первой линии терапии применяли бортезомибсодержащие, в качестве второй линии — леналидомидсодержащие программы терапии.

Результаты и обсуждение. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Помимо нефропатии у 7 (44%) пациентов диагностировали поражение сердца, у 1 (6%) — легких, у 1 (6%) — сердца, печени, мышц и периферической нервной системы. У 9 (56%) больных скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в дебюте была менее 15 мл/мин, из них 7 (44%) пациентов получали заместительную почечную терапию (гемодиализ). У всех больных наблюдалась тяжелая артериальная гипертензия, трудно контролируемая гипотензивными препаратами. У 9 (56%) пациентов была выявлена микрогематурия, у 11 (69%) — протеинурия нефротического уровня. В 75% случаев диагностировали рестрикцию СЛЦ-каппа. Медиана содержания плазматических клеток в костном мозге составила 8,8%, у 7 (44%) больных — более 10%. На терапии по бортезомибсодержащим программам у 12 (75%) пациентов был достигнут гематологический ответ: полный ответ (ПО) у 9 (56%), очень хороший частичный ответ

(ОХЧО) у 3 (19%) пациентов. В связи с неэффективностью первой линии 4 (25%) пациента были переведены на леналидомидсодержащие программы, что позволило достигнуть ПО у 3 (19%), частичного ответа (ЧО) у 1 (6%) пациента. Таким образом, в результате всех линий терапии глубокий гематологический ответ (ПО и ОХЧО) были достигнуты у 15 (94%) больных. Аутотрансплантация гемопоэтических

Таблица. Характеристика пациентов с болезнью депозитов легких цепей (n=16)

Клинико-лабораторные параметры		Значение
Пол, число пациентов	Мужчины	8 (50%)
	Женщины	8 (50%)
Медиана возраста пациентов, лет		53 [34;66]
Поражение внутренних органов, число пациентов	Почки	7 (44%)
	Почки и сердце	7 (44%)
	Почки и легкие	1 (6%)
	Почки, сердце, печень, мышцы и периферическая нервная система	1 (6%)
СКФ в дебюте, число пациентов	СКФ≥15 мл/мин/1,73м ²	7 (44%)
	СКФ<15 мл/мин/1,73м ²	9 (56%)
Микрогематурия, число пациентов		7 (44%) — ГД
Микрогематурия, число пациентов		9 (56%)
Артериальная гипертензия, число пациентов		16 (100%)
Медиана суточной протеинурии, г/л		3 [0;165;12;1]
Медиана креатинина в дебюте, мкмоль/л		500 [155;1100]
Парапротеин сыворотки в дебюте, число пациентов	Не выявляется	8 (50%)
	Gk	4 (25%)
	GI	2 (13%)
	DI	1 (6%)
	BJk	1 (6%)
Рестрикция легкой цепи, число пациентов	СЛЦ-κ	12 (75%)
	СЛЦ-λ	4 (25%)
Плазматические клетки в костном мозге	Медиана содержания плазматических клеток в костном мозге, %	8,8 [0,8;44]
	Плазматические клетки в костном мозге ≥10%, число пациентов	7 (44%)

стволовых клеток выполнена 4 (25%) больным. Улучшение функции почек наблюдалось лишь у 4 (25%) пациентов. Ни у кого из больных на программном гемодиализе не наблюдалось почечного ответа. У 2 (13%) пациентов был достигнут кардиальный ответ. У всех пациентов регрессировала микрогематурия, отмечена положительная динамика в течение артериальной гипертензии.

Голышкова О. С., Моор Ю. В.

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРИОПРЕЦИПИТАТА, ЗАГОТОВЛЕННОГО РАЗНЫМИ МЕТОДАМИ

ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови»

Введение. Криопреципитат — компонент донорской крови человека, получаемый из свежезамороженной плазмы (далее СЗП), содержащей факторы свертывания VIII, FXIII, фактор Виллебранда, фибронектин и фибриноген, предназначенный для восполнения факторов свертывания и фибриногена. В производственной трансфузиологии чаще всего используются 2 метода получения криопреципитата из СЗП, заготовленной из 1 дозы цельной донорской крови и аферезной плазмы.

Цель работы. Провести сравнительную оценку значений показателей безопасности криопреципитата, заготовленного тремя разными методами из карантинизированной СЗП в ГБУЗ НСО «НКЦК».

Материалы и методы. Для заготовки криопреципитата использовалась СЗП, со сроком хранения 6±2 месяца. Было применено 3 метода заготовки: в первом случае использовался метод заготовки из СЗП объемом (V) 250 мл, заготовленной из 1 дозы крови; во втором — из СЗП, заготовленной методом афереза, V 750 мл; в третьем — методом предварительного пулирования 3 доз СЗП из дозы крови, V 750 мл. Для достоверности расчетов СЗП из дозы крови использовалась V 250 мл. Оценка значений показателей безопасности готового компонента проводилась для определения уровня ф. VIII гематологическим анализаторе XS-1000i, Sysmex, фибриногена на Capillarys 2FLEX-PIERCING, Gallen.

Результаты и обсуждение. Согласно ПП РФ №797 в дозе криопреципитата ф. VIII должен составлять не менее 70МЕ, фибриноген не менее 140мг. В НКЦК проведен анализ значений показателей безопасности 150 образцов криопреципитата, заготовленного 3 разными методами по 50 образцов для каждой методики. Анализу

Заключение. Циторедуктивная терапия на основе бортезомиба и леналидомида позволила достигнуть глубокого гематологического ответа у 15 (94%) больных БДЛЦ. Почечный ответ на терапию наблюдали у 25% пациентов при СКФ более 15 мл/мин. При достижении гематологического ответа у всех больных наблюдалась полная регрессия микрогематурии и снижение артериальной гипертензии.

подвергнуты значения параметров ф. VIII и фибриногена, контроль проводился в каждой дозе. Случаев утилизации по причине несоответствия требованиям Постановления не зафиксировано. Так в результате лабораторных исследований при сравнении 3 методов заготовки получены следующие данные: в криопреципитате, заготовленном из СЗП из дозы крови, V 30 мл, уровень ф. VIII $87,81 \pm 12,7$ МЕ, уровень фибриногена $300,05 \pm 28,2$ мг. В криопреципитате, заготовленном из аферезной плазмы V 90 мл, уровень ф. VIII $314,64 \pm 13,7$ МЕ (средний показатель в расчете на 30мл- $104,6 \pm 4,6$ МЕ), уровень фибриногена $980,26 \pm 87,3$ мг (средний показатель- $320 \pm 28,6$ мг в 30 мл). В криопреципитате, полученном из пулированной СЗП, V 90 мл, уровень ф. VIII $257,1 \pm 15,5$ МЕ (средний показатель- $85,7 \pm 5,2$ МЕ в 30 мл), уровень фибриногена $917,15 \pm 113,2$ мг (средний показатель- $305,7 \pm 37,8$ мг в 30 мл).

Заключение. Проведенный анализ показал, что при заготовке криопреципитата 3 разными способами сохраняются значения показателей безопасности в пределах требований ПП РФ №797. Статистически достоверной разницы в значениях криопреципитата, заготовленного из дозы крови или методом пулирования 3 доз не выявлено, уровень ф. VIII составил $86,7 \pm 8,9$ МЕ в 30 мл, а уровень фибриногена $302,87 \pm 30$ мг в 30 мл. Однако при сравнении двух перечисленных методов заготовки из доз крови с методом получения из аферезной плазмы, выявлена статистически достоверная разница ($p < 0,01$) в показателях ф. VIII и фибриногена; при этом уровень фибриногена в дозе криопреципитата (V 90 мл), полученном из аферезной плазмы составляет около 1 г ($980,26 \pm 87,3$ мг), что удобно использовать при расчете дозы для пациента в клинической практике.

Горенкова Л. Г., Магомедова А. У., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Мангасарова Я. К., Звонков Е. Е.

ПЕРВИЧНАЯ КОЖНАЯ ДИФфузная В-КЛЕТОЧНАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА: СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома (ПК-ДБККЛ) — редкое заболевание, диагностируется в 10% случаев всех первичных кожных В-клеточных лимфом. Средний возраст пациентов — 70 лет. Согласно современным представлениям ПК-ДБККЛ имеет схожие молекулярногенетические черты с другими

экстранодальными типами ДБККЛ иммунопривилегированных органов. Часто протекает с поражением нижних конечностей, агрессивный характер течения, неблагоприятный прогноз. Редкость патологии, использование до 2005 г разных классификационных схем, затрудня- ют подбор адекватной терапии. Известно, что применение програм-

мы R-CHOP позволяет добиться 5-летней безрецидивной выживаемости до 46%, при этом в 54,8% случаются рецидивы заболевания (Zinzani P.L. et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas).

Цель работы. Проанализировать результаты терапии первичной кожной ДБККЛ на собственном материале.

Материалы и методы. В нашем центре из 380 пациентов с кожными лимфомами у 57 (15%) диагностированы первичные кожные В-клеточные лимфомы. Из них 40% ПК-ДБККЛ.

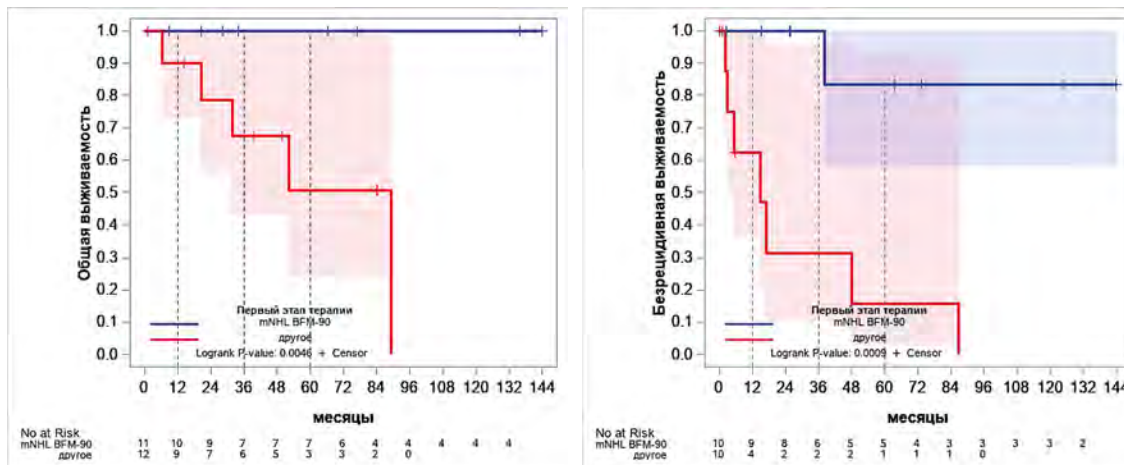


Рисунок. Сравнительная эффективность по ОВ и БРВ программ лечения

Результаты и обсуждение. Отмечено, что поражение нижних конечностей встречалось в 52%, в остальных случаях — другие локализации (туловище, верхние конечности и т.п.). При выполнении иммуногистохимического исследования биоптатов опухолевого очага в 78% случаев отмечалась коэкспрессия *MUM1* и *BCL-2*. Методом FISH обнаружена перестройка гена *bcl-6* в 20%, *c-myc* в 20%. 5-летняя общая выживаемость (ОВ), бессобытийная (БСВ) и безрецидивная (БРВ) составили 76%, 49% и 52% соответственно. Нами не было получено достоверных отличий в выживаемости в зависимости от индекса пролиферативной активности (Ki-67 менее 10% и более 50%): 5-летняя БРВ 60% против 54%, единичных или множественных

очагов (59% против 54%). Но, при применении различных режимов терапии (высокодозная химиотерапия против стандартной) отмечены статистически достоверные отличия: 5-летняя ОВ и БРВ при применении протокола mNHL BFM-90 составила 100 и 83%, в то время как при применении программы RCHOP/СОР — 51 и 16% (рис.).

Заключение. Ввиду высокой эффективности высокодозной химиотерапии по программе mNHL BFM-90 при ПК-ДБККЛ для пациентов моложе 65 лет рекомендовано его применение. Для пациентов категории “unfit” возможно применение менее интенсивных программ лечения с включением леналидомида и ибрутиниба (SMART START).

Горенкова Л. Г., Чабаева Ю. А., Дробинина А. П., Мангасарова Я. К., Звонков Е.Е.

ОЦЕНКА МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ПУТЬ К УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Грибовидный микоз относится к орфанным заболеваниям. Ввиду редкости патологии, отсутствия до недавнего времени экспертной группы и специализированного референс-центра кожных лимфом в Российской Федерации, возможные варианты лечения ГМ/СС представлены перечислением препаратов, без рекомендаций по преимущественным показаниям для того или иного варианта. Это создает сложности при выборе методов лечения и оценке их эффективности.

Цель работы. Целью нашего исследования было проанализировать, какие методы лечения применяются в клинической практике и насколько эффективны они на большой группе пациентов с разными стадиями грибовидного микоза

Материалы и методы. В исследовании было включено 183 пациента, в том числе 145 с ранними стадиями заболевания и 38 с поздними. Пациенты с синдромом Сезари не участвовали в исследовании.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показали, что на первом этапе лечения наиболее часто применяли интерферон (34,07%), фототерапию (24,4%), курсы системной химиотерапии (СНОР/СНОЕР) (12,09%), и комбинированную терапию (8,79%). Вторая линия лечения включала системное лечение (интерферон + метотрексат, интерферон + фототерапия, метотрексат + фототерапия и др.) в 29,59% случаев, препараты интерферона в 16,33%, гемцитабин в 11,22%, а также другие варианты лечения, такие как брентуксимаб

ведотин, вориносат и лучевая терапия, в 4–6% случаев. При анализе вариантов лечения третьей и последующих линий установлено, что гемцитабин использовался в 22,64% случаев, таргетная терапия в 15,09%, вориносат в 13,21%. Была проведена оценка эффективности различных методов лечения на первом этапе терапии в клинической практике. 5-летняя общая выживаемость составила 95,8% при использовании интерферона, 93,3% при комбинированных схемах, 87,4% при курсах СНОР и 91,7% при фототерапии. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила соответственно 41,9%, 40%, 9,4% и 32,4%

Заклучение. Таким образом, впервые в РФ не описательно, а на собственной большой выборке пациентов представлена реальная практическая картина применяемых вариантов лечения грибовидного микоза. Отмечено, что как первый этап лечения наиболее распространенными вариантами были иммуно- и фототерапия, однако в 12% встречалось применение системной химиотерапии, что является необоснованным и приводит к снижению общей и безрецидивной выживаемости. Так, 3-летняя БРВ в результате применения нехимиотерапевтических подходов (интерферон и тп) составляет около 40%, в то время как на ХТ — 9,4%. В процентном распределении терапии второй и последующих линий преобладает использование комбинированных вариантов, гемцитабина, таргетной и эпигенетической терапии, что соответствует примеру международной практики.

Гранаткин М. А.¹, Никитин Е. А.², Кислова М. И.¹, Доронин В. А.¹, Зенчук А. А.¹, Кобзев Ю. Н.¹

КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА *BCL2* В СОЧЕТАНИИ С АЗАЦИТИДИНОМ В ЛЕЧЕНИИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹ГКБ им. С.П. Боткина, ²ГКБ им. С.П. Боткина, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Введение. Ингибитор *BCL2* в сочетании с азацитидином (АзаВен) показывает хорошие результаты в лечении впервые выявленного острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у пожилых пациентов, не кандидатов на стандартную интенсивную химиотерапию.

Цель работы. Ретроспективный анализ эффективности и переносимости комбинированной терапии АзаВен у первичных пациентов пожилого возраста с ОМЛ, а также выявление проблем, связанных с ее применением в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включена когорта больных ($n=91$) (табл.), наблюдавшихся в ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» в период с 2017 по 2023 г. Медиана возраста составила 70 лет (диапазон 55–90 лет), 56% больных были старше 70 лет. Медиана срока наблюдения за пациентами составила 9,8 месяца. Пятьдесят один процент пациентов составляли мужчины. Согласно классификации риска ELN 2022 г. 79% пациентов имели промежуточный риск, 8% — благоприятный риск, 12% неблагоприятный риск, не предоставлено данных у 1 пациента. Статистическая обработка проводилась с использованием программы GraphPad Prism, версия 8.0.0 для Windows, GraphPad Software (США, www.graphpad.com). Кривые выживаемости и накопленного риска строили по методу Каплана — Мейера, а различия в исследуемых группах рассчитывали с помощью логрангового теста. Различия считались значимыми

при $p<0,05$. Выборка характеризовалась методами описательной статистики.

Результаты и обсуждение. Медиана продолжительности терапии составила 4,9 мес. (диапазон 0,9–42 мес.). Ко времени итогового анализа лечение продолжают получать 50 человек. Сорока одному пациенту терапия прекращена (25 пациентам в связи с рецидивом заболевания, 10 — признаны первично рефрактерными к данной терапии, 6 — умерли в процессе терапии). Медиана общей выживаемости

Таблица

Показатель	Число пациентов, n (%)
Медиана (диапазон) возраста, лет	70 (55–90)
ВОЗРАСТ	
<65 лет	15 (17)
65–69 лет	24 (26)
70–79 лет	42 (46)
≥ 80 лет	10 (11)
ПОЛ	
женский	45 (49)
мужской	46 (51)
РИСК ELN 2022г	
благоприятный	7 (8)
промежуточный	72 (79)
неблагоприятный	11 (12)
нет данных	1 (1)

составила 22,2 мес. (рис. 1). Среди умерших пациентов ($n=42$) причинами смерти были: прогрессирование ОМЛ (55%), инфекционные осложнения (45%). Ремиссия достигнута у 74 пациентов. Полная ремиссия (ПР) достигнута у 36 пациентов (42,9%). Полная ремиссия с неполным восстановлением (ПРН) зарегистрирована у 18 пациентов (21,4%). Полная ремиссия с частичным восстановлением (ПРЧ) — 8 человек (9,5%) Морфологическая ремиссия (МР), как максимальный ответ на терапию, была зарегистрирована у 12 пациентов (14,3%). Семь пациента в процессе первого цикла терапии. Медиана времени до достижения ремиссии составила 1,2 мес. (диапазон 0,2–4,6 мес.)

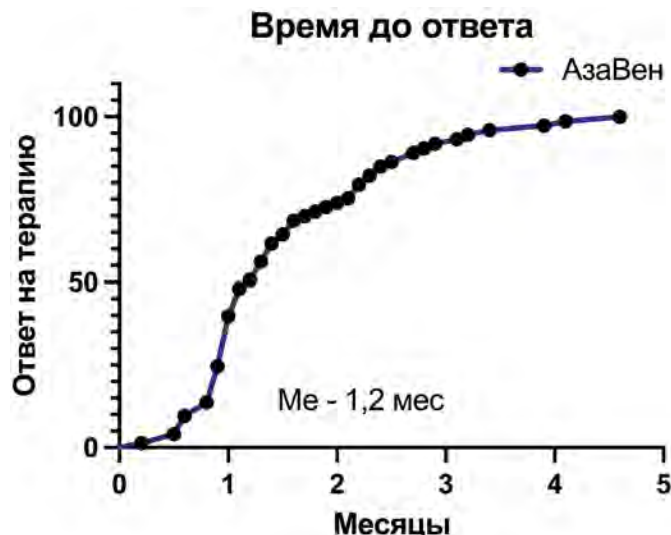


Рис. 1

(рис. 2). Во время 1-го цикла у 22 (24%) пациентов терапия была приостановлена в связи с развитием инфекционных осложнений. Противогрибковую терапию на 1 цикле получили 6 человек (3 пациента с целью профилактики грибковых осложнений).

Заключение. Комбинация венетоклакса и азацитидина демонстрирует хорошую переносимость, клинически значимые преимущества в общей выживаемости, частоте ремиссии для пожилых пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом, которые ранее не получали лечения и не являются кандидатами для интенсивного курса химиотерапии.



Рис. 2

Гриценко Т. А.¹, Давыдкин И. Л.¹, Тюмина О. В.², Чибашова А. В.¹

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ ПУПОВИННОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ²ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр «Династия»

Введение. Применение пуповинной крови в сочетании с лимфодеплетизирующей терапией является эффективным методом лечения как онкогематологических заболеваний, так и резистентных/рецидивирующих солидных опухолей. Пуповинная кровь все чаще используется в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток. Естественные клетки-киллеры, или НК-клетки, представляют собой тип цитотоксических лимфоцитов, распознающих и элиминирующих клетки, инфицированные микроорганизмами или изменённые в результате злокачественной трансформации. Иммунотерапия на основе НК-клеток, полученных из пуповинной крови, имеет большой терапевтический потенциал для онкологических больных. Киллерные иммуноглобулин-подобные рецепторы (KIRрецепторы) играют важную роль в регуляции функциональной активности НКклеток. Считается, что НК-аллореактивность определяется различием в сигналах, посылаемых ингибирующими и активирующими KIR-рецепторами НК-клеток, что определяет функциональные последствия (цитотоксический лизис или бездействие, толерантность) взаимодействия НК-клетки с потенциальной мишенью. При опухолевой трансформации клетки экспрессия молекул HLA I класса часто снижается, что приводит к преобладанию сигналов от активирующих KIR рецепторов на НК-клетках и запуску механизмов цитотоксичности.

Цель работы. Оценка эффективности и безопасности применения аллореактивных по KIRрецепторам натуральных киллерных клеток пуповинной крови у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой.

Материалы и методы. В исследование было включено 8 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой,

ранее получивших более 3 линий терапии. Всем пациентам проводилась еженедельная внутривенная трансфузия донорского концентрата ГСК пуповинной крови, однократно с фиксированной дозой лейкоцитов $(40,0-60,0) \times 10^8$ TNC клеток ($(4,0-6,0) \times 10^8$ NK клеток) и трехкратно с фиксированной дозой лейкоцитов $(20,0-30,0) \times 10^8$ TNC клеток ($(2,0-3,0) \times 10^8$ NK клеток), аллореактивных по KIR-рецепторам по типу рецептор-лиганд. Перед введением НК-клеток пациенты получали лимфодеплетизирующую химиотерапию на основе циклофосфида в дозе 5 мг/кг. Введение НК-клеток сопровождалось подкожным введением IL-2 (ронколейкин) 1 млн Ед в день подкожно, 5 введений.

Результаты и обсуждение. У пациентов, включенных в исследование, наблюдался иммунохимический рецидив заболевания, у 2 пациентов он сопровождался прогрессированием остеодеструктивного синдрома. При введении НК клеток побочные явления не отмечались. Через 1 месяц после четырехкратного введения проводилась оценка секреции парапротеина. У 3 пациентов произошла элиминация секреции парапротеина, у 3 больных зафиксировано снижение уровня парапротеина на 25%. У пациентов с иммунохимическим рецидивом, сопровождавшимся прогрессированием остеодеструктивного синдрома, темпы снижения секреции патологического белка были замедлены.

Заключение. Новый способ терапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы представляется перспективным методом, требующим дальнейшего изучения и активного внедрения в клиническую практику.

Джулакян У. Л., Бойко Н. В., Менделеева Л. П., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н.

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ В ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ В ВИДЕ СТАЖИРОВКИ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ С ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ТРАЕКТОРИЕЙ ОБУЧЕНИЯ С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗАКАЗЧИКА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УСЛУГ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Вызовы настоящего времени, в т.ч. в период чрезвычайных ситуаций (ЧС) (пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ)), диктуют условия, требующие оперативного реагирования, внедрения новых технологий в подготовке квалифицированных кадров здравоохранения. Пандемия НКИ заставила пересмотреть программы и технологии обучения, в том числе, в системе дополнительного профессионального образования (ДПО). ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (далее — Центр) ведущее учреждение подготовки квалифицированных кадров в гематологии, трансфузиологии. Изучение проблем оказания медицинской помощи по профилям гематология и трансфузиология является одним из приоритетных направлений Центра.

Цель работы. Представление опыта реализации ДПО — программ профессиональной переподготовки (ПП).

Материалы и методы. Центром на основании трудовых функций, отраженных в профессиональных стандартах разработаны программы ДПО ПП по специальностям «Гематология», «Трансфузиология» в объеме 576 академических часов. Распределение 3/4 объема программы было направлено на практико-ориентированную систему обучения в виде стажировки на рабочем месте. При организации стажировки принимались во внимание пожелания заказчика образовательных услуг с учетом эпидемиологии заболеваний системы крови особенностей оказания медицинской помощи, трудоустройстве будущего специалиста с учетом видов оказания медицинской помощи. В программу стажировки были включены непосредственная практическая работа в гематологических отделениях с дублированием работы врачаспециалиста, амбулаторный прием в консультативном отделении; работа с медицинской документацией.

Результаты и обсуждение. За период 2020–2023 гг. в Центре прошли ПП 30 специалистов (представлено в табл.). Обязательным в программах ПП являлся симуляционный курс, который позволил в симулированных условиях отрабатывать навыки в работе врача-гематолога и врача-трансфузиолога, а также навыки оказания экстренной и неотложной медицинской помощи. Итоговая аттестация завершалась защитой выпускной квалификационной работы, которая направлена на решения задач профессиональной деятельности (научно-исследовательская, педагогическая) в соответствии с ФГОС. В период пандемии НКИ Центром лекционный материал был реализован с использованием дистанционных технологий, а часть стажировки реализована полностью очно.

Заключение. Опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России показывает, что даже в условиях ЧС проведение ПП должно быть направлено на получение новых компетенций и только

путем очной практической подготовки путем стажировки на рабочем месте с обязательным обучением в симулированных условиях, что безусловно повысит оказание качества медицинской помощи. Практическая часть подготовки должна быть с учетом региональных особенностей и проблем оказания медицинской помощи. В настоящее время Приказ Минздрава России от 02.05.2023 г. № 206н позволяет врачам-онкологам пройти ПП по специальности «Гематология».

Таблица. География регионов обучения и количество выпускников по программам профессиональной переподготовки

№	Программа профессиональной переподготовки	Регион	Количество обучаемых
2020 год			
1.	Гематология	Красноярский край	1
		Рязанская область	1
		Республика Дагестан	1
2021 год			
2.	Гематология	Москва	2
		Красноярский край	1
		Республика Мордовия	1
		Иркутская область	1
		Забайкальский край	1
		Московская область	1
		Республика Марий Эл	1
		Республика Северная Осетия-Алания	3
3.	Трансфузиология	Республика Ингушетия	1
		Республика Хакасия	1
2022 год			
4.	Гематология	Республика Татарстан	1
		Москва	2
		Томская область	1
5.	Трансфузиология	Москва	1
		ХМАО-Югра	1
2023			
6.	Гематология	Тамбовская область	1
		Алтайский край	1
		Москва	2
		Республика Крым	1
		ХМАО-Югра	1
		Республика Татарстан	1
7.	Трансфузиология	Московская область	1
Всего подготовлено гематологов и трансфузиологов за период 2020–2023 гг.			30

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

ОЦЕНКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ В-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК, ПОЛУЧАВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ДОЗЫ ЦИКЛОФОСФАМИДА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Одним из самых частых осложнений при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Циклофосфамид (ЦФ) может использоваться в качестве профилактики у пациентов после трансплантации. Известно, что применение ЦФ для профилактики РТПХ может негативно влиять на реконструкцию иммунной системы, в связи с чем повышается риск тяжелых инфекционных осложнений и рецидива заболевания.

Цель работы. Сравнить субпопуляционный состав В-лимфоцитов (Влф) и концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (Ig) у пациентов на сроке +3 месяца после алло-ТГСК, которые в качестве

профилактики РТПХ получили ЦФ в дозе 25 мг/кг/сут (ЦФ25) или 50 мг/кг/сут (ЦФ50) на +3, +4 дни.

Материалы и методы. В анализ включены 32 пациента после алло-ТГСК с июня 2021 по январь 2023 гг. Медиана возраста 38 (18–64) лет. У всех пациентов было констатировано приживление трансплантата. Методом многоцветной проточной цитометрии исследованы субпопуляции Влф: Транзиторные, CD21low, Наивные, Непереключенные, Переключенные, Атипичные Влф памяти, Плазмобласты, IgA, IgG Влф. Иммунохимическое (ИХ) исследование концентрации сывороточных IgG, IgA, IgM проводили методом нефелометрии. Для оценки различий между двумя группами был использован критерий Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение. Данные представлены в табл. Исследование показало увеличение субпопуляции Транзиторных Влф на +90 день у больных ЦФ25 в сравнении с группой пациентов ЦФ 50. Для других популяций Влф, а также сывороточных IgG, IgA, IgM достоверно значимых различий выявлено не было.

Заключение. Полученные данные показывают, что у пациентов группы ЦФ25 количество Транзиторных Влф больше, чем в группе ЦФ50. Однако новые режимы профилактики РТПХ такие как ЦФ в дозе 25 мг/кг/сут и их влияние на иммунную реконституцию требуют дальнейшей оценки.

Таблица. Сравнение показателей на +90 день

Характеристика	ЦФ25, N=8	ЦФ50, N=24	p-value ¹
Общее количество Влф, Медиана (интервал)	101 (84–157)	67 (19–108)	0,11
Транзиторные Влф, Медиана (интервал)	16 (14–24)	7 (3–15)	0,024
CD21low Влф, Медиана (интервал)	1,9 (1,5–9,4)	1,2 (0,4–2,7)	0,057
Наивные Влф, Медиана (интервал)	92 (79–139)	58 (14–100)	0,10
Непереключенные Влф памяти, Медиана (интервал)	5,3 (3,3–9,1)	3,3 (1,2–6,1)	0,24
Переключенные Влф памяти, Медиана (интервал)	2,15 (0,44–5,08)	0,99 (0,31–2,24)	0,27
Атипичные Влф памяти, Медиана (интервал)	1,19 (0,63–3,08)	0,57 (0,26–1,20)	0,078
Плазмобласты, Медиана (интервал)	1,32 (0,15–3,46)	0,68 (0,45–1,91)	0,84
IgA Влф, Медиана (интервал)	0,32 (0,13–0,54)	0,22 (0,03–0,92)	0,81
IgG Влф, Медиана (интервал)	0,77 (0,25–0,98)	0,54 (0,06–1,02)	0,48
IgG в сыворотке, Медиана (интервал)	79 (74–93)	82 (63–143)	0,73
IgA в сыворотке, Медиана (интервал)	73 (42–115)	65 (22–177)	0,87
IgM в сыворотке, Медиана (интервал)	47 (38–66)	70 (39–90)	0,54

¹Wilcoxon rank sum exact test; Wilcoxon rank sum test.

Дурова С. С., Волков Н. П., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

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

Введение. Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) — хроническое миелопролиферативное заболевание, характеризующееся дисплазией клеток периферической крови и костного мозга, избыточной продукцией и циркуляцией в периферической крови моноцитов и высоким риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Единственным излечивающим методом является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Анализ группы пациентов с диагнозом ХММЛ, оценка результатов терапии и факторов, влияющих на общую выживаемость (ОВ).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 84 пациента с верифицированным диагнозом ХММЛ, наблюдающихся в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2011 по 2023 год. Анализ ОВ произведен с помощью метода Каплана — Мейера, оценка факторов, влияющих на ОВ, выполнена методом регрессии Кокса.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 56 лет (17–88). На момент постановки диагноза 24 пациента (29%) входили в группу ХММЛ-0, 16 (20%) — ХММЛ-1 и 44 (51%) — ХММЛ-2 в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года. ОВ для всей популяции составила 51% (ДИ95% 40,5–64,1%), медиана — 24 месяца. За время наблюдения трансформация

в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) была зафиксирована у 28 пациентов (33%). Медиана времени до трансформации в ОМЛ составила 6,5 месяцев. При анализе факторов, влияющих на ОВ, следующие имели тенденцию к статистической значимости: количество blastов костного мозга в дебюте заболевания (HR=1,03, p=0,079), абсолютное число моноцитов в периферической крови (HR=1,03, p=0,075), зафиксированная трансформация в ОМЛ (HR=1,9, p=0,08), а так же время до проведения алло-ТГСК (HR=0,82, p=0,08). В качестве 1-й линии терапии наибольшую эффективность показало применение гипометилирующих агентов (частота полных ремиссий (ПР) — 27%) и протоколов лечения острых нелимфобластных лейкозов (частота ПР — 42%). Алло-ТГСК была выполнена 21 пациенту (25%), из них 13 (62%) на этапе трансформации в ОМЛ. Однолетняя ОВ пациентов, которым была проведена алло-ТГСК в ПР, составила 100% (n=5), без достижения ПР (n=16) — 28% (ДИ95% 11,1–71,8%, p=0,018). Причинами летальных исходов после алло-ТГСК являлись: рецидив заболевания (n=6, 55%), первичное непрививление (n=1, 9%) и инфекционные осложнения (n=4, 36%).

Заключение. Результаты терапии пациентов с диагнозом ХММЛ остаются неудовлетворительными. Алло-ТГСК является куративным методом лечения пациентов с ХММЛ, однако требует дальнейшего изучения исследования предикторов прогрессирования и определения оптимального времени проведения трансплантации.

Егорян Л. Б.¹, Виноградова О. Ю.², Мошетьева Л. К.³, Шихбабаева Д. И.⁴, Черников М. В.⁴, Мурзабекова М. А.⁴, Панкрашкина М. М.⁴, Неверова А. Л.⁴, Птушкин В. В.⁵

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ, ПОСТТРОМБОЦИТЕМИЧЕСКИМ И ПОСТПОЛИЦИТЕМИЧЕСКИМ МИЕЛОФИБРОЗОМ

¹ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, РМАНПО, ²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии, ³ФГБОУДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», ⁵ФГБОУДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Офтальмологические проявления при ХМПН достаточно разнообразны. По данным литературы встречается прямое поражение органа зрения, орбиты и придаточного аппарата глаза засчёт инфильтрации неопластическими клетками тканей. Также встречаются и вторичные изменения органа зрения при ХМПН, связанные с гематологическими аномалиями. Нарушения в системе микроциркуляторного кровотока приводят как к обратимым нейроофтальмологическим симптомам (транзиторным ишемическим атакам) в виде нечеткости зрения, преходящей монокулярной слепоты, гемиянопсий, так и к более серьёзным, угрожающим зрению проявлениям гипервязкости и гипокоагуляции крови — микроаневризмам сосудов сетчатки, ишемическим ватообразным очагам, кровоизлияниям в сетчатку, стекловидное тело, расширению, извитости вен сетчатки,

окклюзии вен, артерий сетчатки и зрительного нерва, отеку диска зрительного нерва, неоваскуляризации. В зарубежной литературе встречаемость офтальмологических проявлений у пациентов с ЭТ и ИП — от 7,5 до 25%, однако данные по распространенности офтальмологических проявлений у пациентов с ХМПН (ХМЛ и Рн-негативных ХМПН) в РФ отсутствуют.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости и характер офтальмологических проявлений у пациентов с первичным, посттромбоцитемическим и постполицитемическим миелофиброзом при длительной терапии руксолитинибом.

Материалы и методы. На базе Московского городского офтальмологического центра, Московского городского гематологического центра Боткинской больницы и на кафедре офтальмологии

Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) обследовано 37 пациентов — 18 мужчин (48,6%) и 19 женщин (51,4%). Средний возраст — 58,6 года. В данной группе 29 пациентов с первичным миелофиброзом, 1 — с постстромбоцитемическим и 7 — с постполицитемическим.

Результаты и обсуждение. По результатам объективного обследования характерные по данным литературы для ХМПН офтальмологические изменения выявлены в 47% случаев ($n=16$). Синдром сухого глаза выявлен у 9 пациентов (26%), штопорообразные, извитые сосуды конъюнктивы — у 14 пациентов (41%), расширение и извитость артерий и вен сетчатки — у 16 пациентов (47%), разнокалиберные кровоизлияния на глазном дне (каплевидные, штрихообразные, пятна Рота) — у 10 пациентов (29%). Данные изменения встречались как на фоне стабилизации заболевания (у 8 пациентов (50%)), так и на фоне частичного ответа на терапию (у 5 пациентов (32%)). Кроме того, выявлена сопутствующая патология, не специфичная для ХМПН — невус хориоидеи — у 2 пациентов (4%), ПВХРД с разрывом сетчатки — у 3 пациентов (6%), сухая форма ВМД (включая ЭРМ) у 6 пациентов (13%), впервые выявленная глаукома у 1 пациента (2%), ангиоидные полосы у 1 пациента (2%), зрачковая мембрана у 1 пациента (2%).

Заключение. У пациентов с МФ, получающих руксолитиниб, в 47% случаев обнаруживаются разнообразные, связанные с заболеванием офтальмологические изменения. Сочетанное

офтальмологическое и гематологическое обследование имеет значение для мониторинга пациентов с диагнозом ХМПН, определения лечебной тактики и предотвращения необратимых последствий как для органа зрения, так и для всего организма.



Рис. 1



Рис. 2

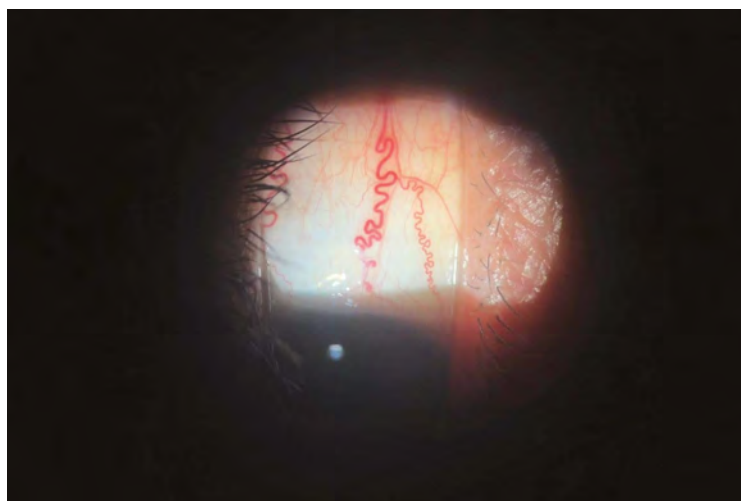


Рис. 3



Рис. 4

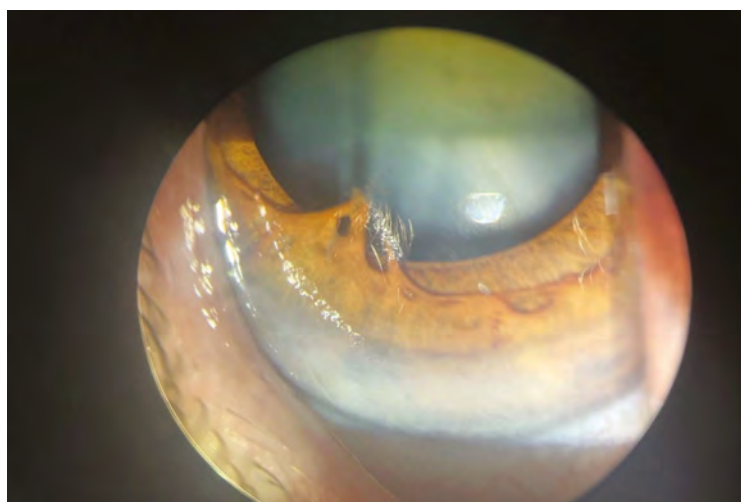


Рис. 5

Ершов А. А., Алимова Г. А., Шишигина Л. А., Никифорова К. А., Басхаева Г. А., Бидерман Б. В., Котова Е. С., Гальцева И. В., Судариков А. Б., Алешина О. А., Обухова Т. Н., Паровичникова Е. Н.

***BCR::ABL1*-ПОДОБНЫЙ В-ОЛЛ ВЗРОСЛЫХ. ДИАГНОСТИКА МЕТОДАМИ FISH И ИФТ**

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. *BCR::ABL1*-подобный вариант В-ОЛЛ является подгруппой высокого риска с профилем экспрессии генов, схожим с *BCR::ABL1*-позитивным, но без транслокации $t(9;22)$. В основе лежат

геномные изменения, активирующие передачу сигналов киназами и цитокиновыми рецепторами, которые делятся на 3 подгруппы: 1) транслокации с вовлечением локусов генов класса *ABL* — 14%

(*ABL1*, *ABL2*, *CSF1R* и *PDGFRB*); 2) нарушения *JAK-STAT* пути: перестройки с вовлечением локуса гена *CRLF2* — 50% (2 основных механизма: интерстициальная делеция в *Xp22.3* или *Yp11.3*, приводящая к слиянию *CRLF2::P2RY8*, и транслокация (t) *CRLF2::IGH*) и t *EPOR*, t *JAK2*, другие мутации *JAK-STAT* — по 4 — 10%; 3) неспецифические нарушения: мутации в сигнальном пути *RAS* и *FLT3*, *FGFR1*, *NTRK5* и *PTK2B* — 6%. Частота выявления делеции (del) в гене *IKZF1* приближается к значениям при *BCR::ABL1*-позитивном В-ОЛЛ и составляет 40–65%. В диагностике применяются различные методы, в том числе молекулярно-генетические и иммунофенотипирование (ИФТ) методом проточной цитометрии, но общепринятая диагностическая панель, точно верифицирующая данный вариант, не разработана.

Цель работы. Определить частоту обнаружения случаев В-ОЛЛ с нарушениями в локусах генов *CRLF2*, *ABL1*, *ABL2*, *EPOR*, *CSF1R*, *JAK2* методом FISH. Оценить взаимосвязь выявленных нарушений с del *IKZF1*.

Материалы и методы. В исследование включены 42 больных *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ без t(11q23)/*KMT2a* и t(1;19), которые получали терапию в рамках исследования «ОЛЛ2016» (NCT03462095) в период с ноября 2016 по октябрь 2020 г. Характеристика пациентов: М/Ж=1/1, медиана возраста 34 года (18–59 лет). Всем пациентам было проведено ИФТ, при выявлении гиперэкспрессии белка *CRLF2* выполнялось FISH-исследование для обнаружения нарушений только в локусе гена *CRLF2*, во всех остальных случаях применялись ДНК-зонды к локусам генов *CRLF2*, *ABL1*, *ABL2*, *EPOR*, *CSF1R*, *JAK2*. При выявлении нарушений в локусе гена *CRLF2* уточнялся их механизм с использованием ДНК-зондов *IGH* breakapart и *P2RY8* Del. Диагностика del *IKZF1* выполнялась при ПЦР-исследовании методом фрагментного анализа.

Результаты и обсуждение. Методом FISH обнаружены нарушения у 5 больных (11,9%, М/Ж=3/2, медиана возраста 44 года (33–55 лет)): перестройки *CRLF2* — 4 (9,5%) (t *IGH::CRLF2* — 3 (7,1%), интерстициальная делеция с образованием *CRLF2::P2RY8* — 1 (2,4%)), которые сопровождалась гиперэкспрессией белка *CRLF2* по данным ИФТ; t с вовлечением

ем локуса гена *JAK2* — 1 (2,4%). Во всех случаях t *IGH::CRLF2* сочеталась с del *IKZF1*, что достоверно чаще по сравнению с *CRLF2*-негативной группой ($p=0,01$, данные представлены в таблице 1). Транслокации с вовлечением генов *ABL1*, *ABL2*, *EPOR*, *CSF1R* не выявлены.

Заключение. Методы FISH и ИФТ могут применяться в диагностике *BCR::ABL1*-подобного В-ОЛЛ, что имеет значение для выбора терапевтической тактики, в том числе назначения ингибиторов тирозинкиназ. Исследование показало, что делеция в гене *IKZF1* является чаще при варианте с перестройкой *CRLF2* по сравнению с *CRLF2*-негативными случаями.

Таблица. Сравнительная характеристика *CRLF2*-позитивной и *CRLF2*-негативной групп пациентов

Показатели	<i>CRLF2</i> (+) (n=4)	<i>CRLF2</i> (-) (n=38)	P (значимо при $p<0,05$)
Пол:			
М	2	19	1
Ж	2	19	
Возраст:			
>30	4	23	0,12
<30	0	15	
Лейкоциты, $10^9/л$:			
>10	2	9	0,3
<10	2	26	–
Нет данных#	0	3	
Карิโอтип:			
Нормальный	1	18	0,3
Аномальный	0*	15*	0,1*
Комплексный (>3)	2**	3**	0,02**
Гипердиплоидный	1***	0***	0,003***
Гиподиплоидный	0	0	–
Нет митозов#	0	2	–
Наличие делеции <i>IKZF1</i> :			
Del <i>IKZF1</i> +	3	2	0,01
Del <i>IKZF1</i> –	1	15	–
Результат сомнительный#	0	2	–
Исследование не проводилось#	0	19	

Примечание: * — сравнивались случаи с аномальным карิโอотипом групп *CRLF2*(+) и *CRLF2*(-) по отношению к остальным вариантам кариотипа в этих группах соответственно; ** — сравнивались случаи с комплексным (>3 нарушений) кариотипом групп *CRLF2*(+) и *CRLF2*(-) по отношению к остальным вариантам кариотипа в этих группах соответственно; *** — сравнивались случаи с гипердиплоидным кариотипом групп *CRLF2*(+) и *CRLF2*(-) по отношению к остальным вариантам кариотипа в этих группах соответственно; # — показатели исключались из подсчета.

Зарубин М. В., Цыганкова В. И., Бабушкин О. С.

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ СРЕДИ ДОНОРОВ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ «Иркутская областная станция переливания крови»

Введение. Вопросы безопасности донорской крови напрямую связаны с состоянием здоровья доноров и их вовлеченности в эпидемиологические процессы. Показатели встречаемости и распространенности маркеров гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ) у доноров крови и ее компонентов дают возможность оценки особенностей участия доноров в эпидемиологических процессах, и, как следствие оценки эффективности работы по отбору доноров. Распространенность (превалентность) — количество случаев определенной болезни в популяции в определенный момент. В трансфузиологии — количество заболеваний у первичных доноров. Встречаемость (инцидентность, заболеваемость) — количество случаев заболевания, возникших в течение определенного времени в определенной популяции. В трансфузиологии — выявление заболеваний у регулярных доноров. Отсутствие обобщенных статистических данных по службе крови РФ затрудняет анализ процессов в донорстве крови.



Рис. 1 Сравнительная динамика распространенности ВИЧ инфекции среди населения Иркутской области и доноров крови за 2010–2022 годы (на 100 тыс.)

Цель работы. Провести анализ динамики заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции среди доноров Иркутской области, выявляемость ВИЧ-инфекции у регулярных доноров в сравнении с показателями населения региона и РФ.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов исследований донорской крови, отраслевой статистической отчетности учреждений службы крови Иркутской области за 2010–2022 годы, данных о заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции в популяции. Встречаемость ВИЧ-инфекции рассчитывали на 100 тыс. человеко-лет. Распространенность инфекций рассчитывали на 100 тыс. человек. Данные о заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции в популяции взяты из государственных докладов ФС Роспотребнадзор за 2010–2022 годы. Полученные данные анализировали с использованием дескриптивных статистик с нахождением линейного коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение. Иркутская область в 2022 году: занимала второе место по распространенности ВИЧ-инфекции (1977,2 на 100 тыс. населения), что в 2,5 раза выше показателя РФ (794,7 на 100 тыс. населения). Заболеваемость превышала показатели РФ в 1,8 раза и составляла 35,6 на 100 тыс. доноров. В научных публикациях об эпидемиологических процессах ВИЧ-инфекции отмечены различная распространенность и встречаемость инфекционных патологий среди доноров и в популяции. В Иркутской области в 2022 году показатели ВИЧ-инфекции: распространенность среди доноров ниже, чем распространенность среди населения в 20 раз и имеет значимую обратную связь ($r=0,91$; $p=0,05$) (рис. 1), что является результатом пропаганды безвозмездного донорства в выбранных

социальных групп населения; встречаемость у доноров (рис. 2) в 2,2 раза ниже встречаемости у населения региона и имеет умеренную прямую связь ($r=0,48$; $p=0,05$) (рис. 2).

Заключение. Регулярные доноры Иркутской области в 2,2 раза реже заболевают ВИЧ-инфекцией по сравнению с населением. Распространенность ВИЧ-инфекции у доноров в 20 раз ниже населения, что отражает большую привлекательность безвозмездного донорства для благополучных по ВИЧ-инфекции социальных групп населения. Отсутствие обобщенных статистических данных по службе крови РФ затрудняет анализ процессов в донорстве крови.



Рис. 2 Сравнительная динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди населения Иркутской области и доноров крови за 2010–2022 годы (на 100 тыс.)

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

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ БЕЗ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ TP53 ПО ПРОТОКОЛУ «ЛКМ-2016»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. С 2016 года в ФГБУ «НМИЦГ» МЗ РФ было инициировано исследование «ЛКМ-2016». Стратификация больных на группы риска и выбор тактики терапии были основаны в зависимости от наличия/отсутствия мутаций в гене TP53. При проведении многофакторного анализа было подтверждено, что наличие мутаций в гене TP53 является единственным фактором неблагоприятного прогноза ($p=0,006$). Для больных без мутаций в гене TP53 были применены наиболее эффективные подходы к лечению ЛКМ — интенсивные индукционные схемы на основе бендамустина, цитарабина в высоких дозах, выполнение ауто-ТГСК в первой линии и проведение поддерживающей терапии ритуксимабом (R) в течение 2 лет.

Цель работы. Представить долгосрочные результаты терапии больных ЛКМ без мутаций в гене TP53 по протоколу «ЛКМ-2016».

Материалы и методы. Из 78 б-ых ЛКМ у 60 (77%) не было выявлено мутаций в гене TP53. Средний возраст — 56 (33 — 70) лет. М:Ж=34:26. В 57 (95%) случаях была установлена 4 стадия заболевания по Ann Arbor, у 3 (5%) больных — 3 стадия. По результатам обследований: гиперлейкоцитоз — 3 (5%) больных, повышение активности ЛДГ — у 36 (60%) больных, бластоидная/классическая морфология — 14(23%)/46(77%), Ki-67 более 30% — 13 из 46 (28%), комплексный кариотип (КК) — 14 из 58 (24%), del 17p13 — 11 из 60 (18%). В 78% случаях при бластоидной морфологии был выявлен Ki-67 более 30%, в 28% случаев — КК и в 21% del17p13.

Результаты и обсуждение. Всем б-ым была проведена ХТ по протоколу «ЛКМ-2016». После завершения терапии у 59 (98%) больных была достигнута ПР. В 51 (86%) случае проводилась поддерживающая терапия R в течение 2 лет, в 8 — поддерживающий этап был исключен из-за пандемии COVID-19. В 1 случае было констатировано рефрактерное течение заболевания, в связи с чем была выполнена алло-ТГСК и впоследствии больной погиб от инфекционных осложнений. Из 60 б-ых 6 погибли в ПР от COVID-19. За весь период наблюдения у 5 б-ых развились рецидивы заболевания на сроках от 8 до 33 мес, из них ранние (POD24) — в 4 случаях. Из 5 б-х 3 была выполнена алло-ТГСК, в 2 случаях — ХТ по схеме R-Нугер-CVAD/HMA с интеграцией ибрутиниба (I). Из 5 б-ых с рецидивом живы 4 (2 после алло-ТГСК, 2 — после R-НугерCVAD + I). В настоящее время живы 52 б-ых в ПР при сроках наблюдения от 1 до 91 мес. При проведении анализа было

показано, что все случаи Р/Р течения отмечались у больных с бластоидной морфологией, высоким Ki-67, КК и del 17p13. Таким образом, для больных без вышеперечисленных факторов ($n=36$) БСВ и ОВ составила 81% (рис. 1). Для больных ($n=24$) с бластоидной морфологией/высоким Ki-67/КК/делецией 17p13 БСВ и ОВ составила 47% и 70% соответственно (рис. 2).

Заключение. По результатам исследования показана высокая эффективность протокола «ЛКМ2016» для больных без ФНП. В когорте больных с наличием бластоидной морфологией/высоким

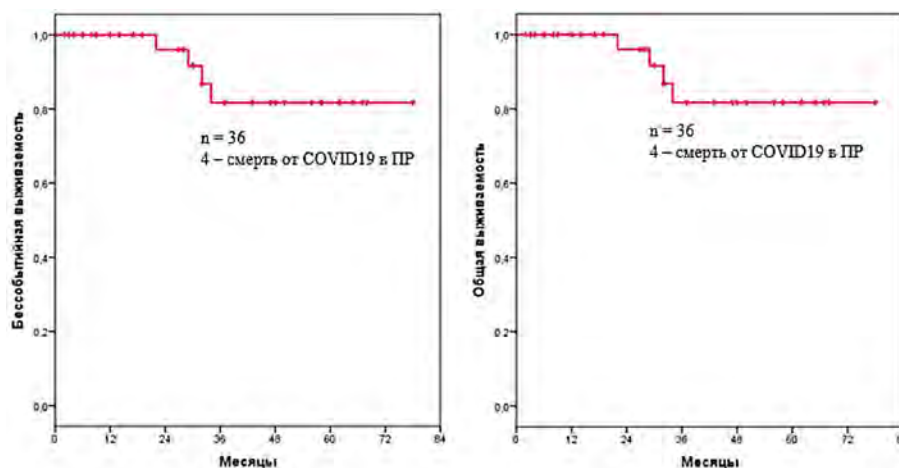


Рис. 1. БСВ и ОВ больных ЛКМ без ФНП

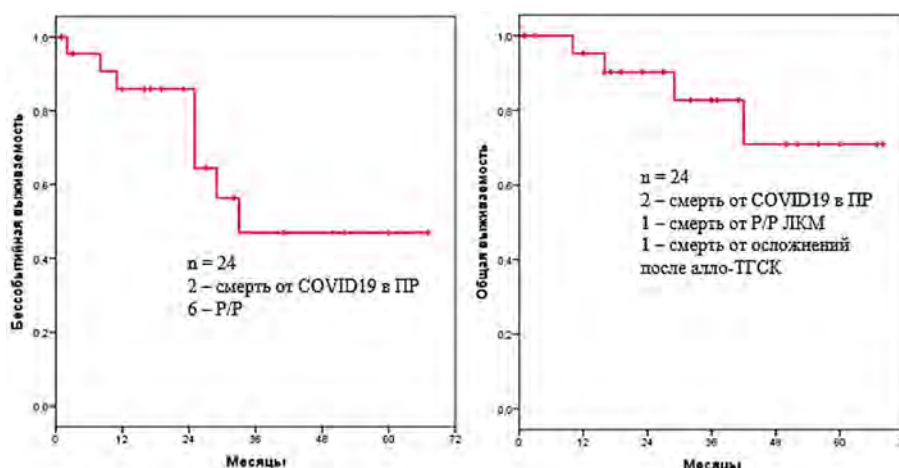


Рис. 2. БСВ и ОВ больных ЛКМ с бластоидной морфологией/высоким Ki-67/КК/делецией 17p13

Ki-67/KK/del 17p13 были получены неудовлетворительные результаты. Применение 2 линии терапии (R-Hyper-CVAD + I, алло-ТГСК) позволило достичь ПР у 4 из 5 б-ых. Наличие Р/Р течения (25%)

требует разработки новых подходов к терапии в этой группе. Рациональна интеграция I и венетокласа в разработанный протокол R-BAC/R-NA с последующей CAR-T терапией.

Зеркаленкова Е. А., Борковская А. Н., Солдаткина О. И., Казакова А. Н., Козеев В. А., Михайлова Е. В., Попов А. М., Матвеев Е. В., Калинина И. И., Румянцева Ю. В., Ольшанская Ю. В.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ С ТРАНСЛОКАЦИЕЙ $t(10;11)(p12.31;q14.2)/PICALM::MLLT10$ У ДЕТЕЙ

НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Введение. Острый лейкоз (ОЛ) — злокачественное заболевание системы кроветворения, чаще всего возникающее в детском возрасте. В его основе лежат различные генетические события, в том числе хромосомные транслокации, приводящие к образованию химерных генов. Некоторые химерные гены ассоциированы с ОЛ определенной линии дифференцировки, другие же обнаруживаются при широком спектре вариантов ОЛ. Среди последних интересной представляется $t(10;11)(p12.31;q14.2)/PICALM::MLLT10$, обнаруживаемая при остром

миелоидном лейкозе (ОМЛ), Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе (Т-ОЛЛ) и других вариантах ОЛ, и по данным литературы ассоциированная с плохим прогнозом выживаемости.

Цель работы. Целью настоящего исследования явился анализ результатов терапии ОЛ с $t(10;11)(p12.31;q14.2)/PICALM::MLLT10$ у детей, прошедших первичную цитогенетическую и молекулярно-генетическую диагностику в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева.

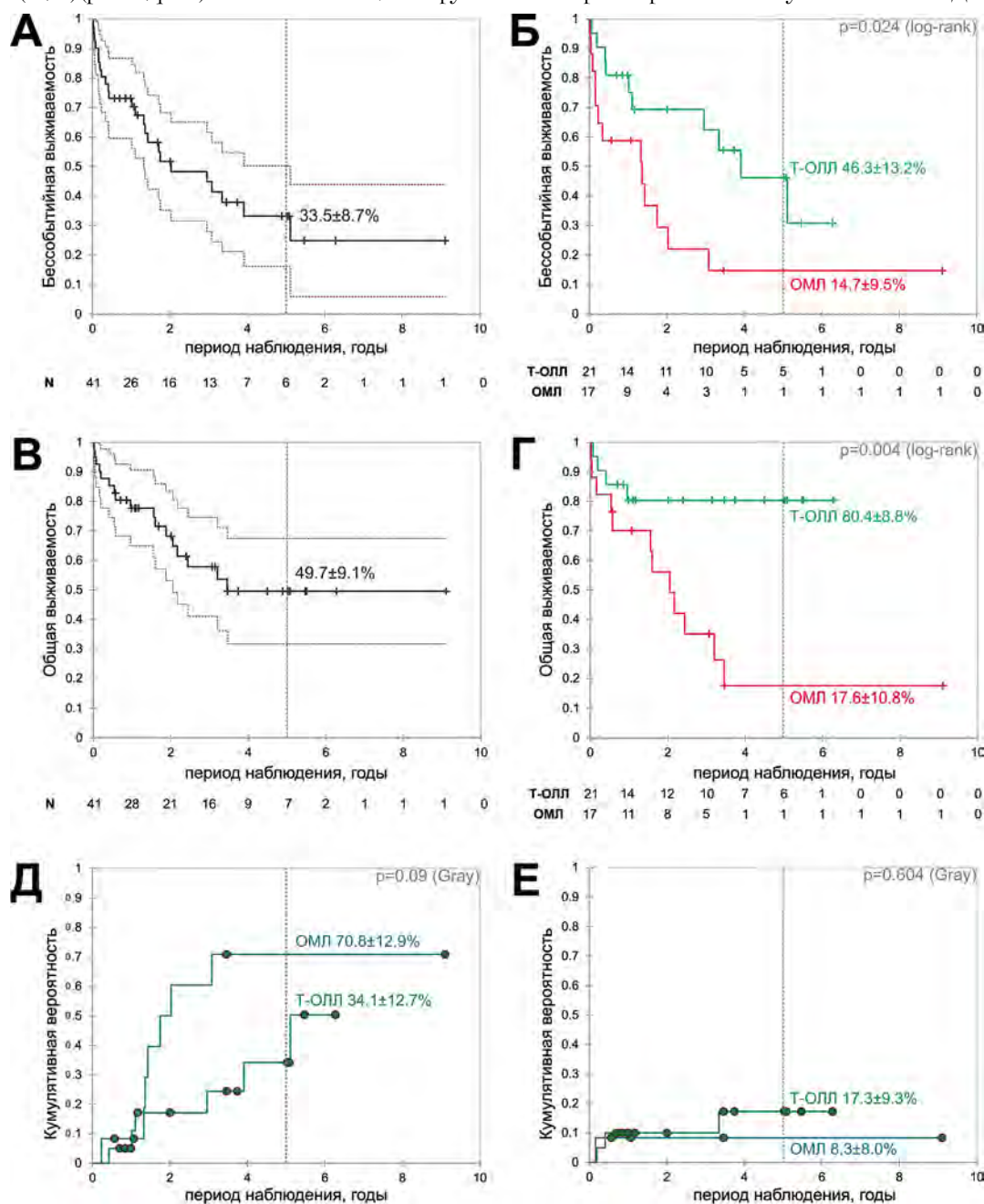


Рисунок 16. Прогноз общей и бессобытийной выживаемости и кумулятивного риска рецидива у $PICALM::MLLT10+$ ОЛ:

- (А) Бессобытийная выживаемость в общей когорте;
(Б) Бессобытийная выживаемость в зависимости от линейной принадлежности ОЛ;
(В) Общая выживаемость в общей когорте;
(Г) Общая выживаемость в зависимости от линейной принадлежности ОЛ;
(Д) Кумулятивный риск рецидива в зависимости от линейной принадлежности ОЛ;
(Е) Кумулятивный риск смерти от других причин в зависимости от линейной принадлежности ОЛ/

Материалы и методы. В ходе исследования была проанализирована ретроспективная когорта из 47 пациентов за период 2011–2023 гг. в возрасте от 3 до 16 лет (медиана 10 лет), соотношение полов составило 1,6:1. Наличие $PICALM::MLLT10$ устанавливали по данным стандартного кариотипирования, исследования методом FISH и/или ОТПЦР. У пациентов был диагностирован Т-ОЛЛ ($n=22$, 46,8%), ОМЛ ($n=20$, 42,6%) и другие типы ОЛ — неклассифицируемый ОЛ ($n=2$), ВП-ОЛЛ ($n=1$) и МРАЛ Т+миело ($n=2$). Расширенное молекулярное профилирование проводили методом высокопроизводительного секвенирования. Выживаемость оценивали по методу Каплана — Мейера, стандартные ошибки рассчитывали по методу Гринвуда. Различия в результатах между группами сравнивали с использованием лог-рангового теста. Кумулятивный риск рецидива оценивали по методу конкурирующих рисков, сравнивали по методу Грея.

Результаты и обсуждение. Данные об исходах терапии были доступны для 87,2% исследуемой когорты (17 ОМЛ, 21 Т-ОЛЛ, 3 других ОЛ, всего 41 из 47; для 3 данных не было, 3 в настоящее время находятся на ранних стадиях лечения). Медиана времени наблюдения составила 24 мес (12–109 мес). Прогнозируемая 5-летняя БСВ у пациентов с $PICALM::MLLT10$ -положительными ОЛ составила 33,5±8,7% (95% доверительный интервал 31,9–67,6), ОВ — 49,7±9,1% (16,4–50,5) (Рисунок 1А,В). Для пациентов с $PICALM::MLLT10$ -положительным ОМЛ прогнозируемая 5-летняя БСВ составила 14,7±9,5% (0–33,3), а прогнозируемая 5-летняя выживаемость составила 17,6±10,8% (0–38,8). Для пациентов с $PICALM::MLLT10$ -положительным Т-ОЛЛ прогнозируемая 5-летняя БСВ составила 46,3±13,2% (20,4–72,1), ОВ составила 80,4±8,8% (63,0–97,7, рис. 1Б, Г), что сравнимо с соответствующими $PICALM::MLLT10$ -негативными когортами. При этом прогноз

выживаемости при ОМЛ оказался хуже, чем при Т-ОЛЛ, за счет повышенного риска рецидива прогнозируемая 5-летняя частота рецидивов для ОМЛ составила $70,8 \pm 12,9\%$ против $34,1 \pm 12,7\%$ у Т-ОЛЛ ($p=0,09$). ТГСК в первой ремиссии не улучшила прогноз

у *PICALM::MLLT10*-положительных ОЛ, что соотносится с данными литературы.

Заключение. Прогноз выживаемости *PICALM::MLLT10*+ ОЛ сравним с соответствующими *PICALM::MLLT10*-негативными когортами.

Зозуля Н. И.¹, Андреева Т. А.², Поспелова Т. И.³, Птушкин В. В.⁴, Зоренко В. Ю.¹, Тимофеева М. А.⁵, Дмитриева О. С.¹, Яковлева Е. В.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ НАЦИОНАЛЬНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИНТЕРВЕНЦИОННОГО НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ОТКРЫТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭМИЦИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А БЕЗ ИНГИБИТОРОВ FVIII В РОССИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Городской центр по лечению гемофилии ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», Санкт-Петербург, ³Городской гематологический центр, г.Новосибирск, кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии НГМУ, ⁴ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ г Москвы», ⁵НИИ гематологии и переливания крови, г. Киров

Введение. Новые терапевтические опции для лечения пациентов с гемофилией А (ГА) призваны повысить эффективность терапии и улучшить контроль за заболеванием. В исследовании оценивалось, является ли профилактика эмицизумабом более эффективной у пациентов с ГА без ингибиторов в сравнении с профилактикой препаратами фактора VIII (FVIII).

Цель работы. Оценка эффективности профилактики эмицизумабом у пациентов с ГА без ингибиторов в сравнении с историческими данными (лечение за последние 6 месяцев, зафиксированное в картах и дневниках пациентов) и результатами фазы профилактической терапии препаратами FVIII.

Материалы и методы. Включено 30 мужчин в возрасте от 18 до 60 лет с тяжелой ГА без ингибиторов FVIII, которые наблюдались в 7 центрах и получали профилактику или лечение по требованию препаратами FVIII до исследования. После скрининга все пациенты были переведены на профилактическую терапию препаратами FVIII и наблюдались в течение 6 месяцев. Затем все пациенты были переведены на профилактику эмицизумабом в дозе 3 мг/кг/неделю подкожно в течение 4 недель, и далее на 3 мг/кг 1 раз в 2 недели подкожно. Продолжительность исследования 90 ± 1 недель, включая 52 недели лечения эмицизумабом. Оценивалось общее число кровотечений, число спонтанных и пролеченных кровотечений, гемартрозов.

Результаты и обсуждение. Средний возраст участников 35,9 ($\pm 7,41$) года, медиана — 33,5 (22–52) года. 66,7% (20/30) пациентов находились в возрастном диапазоне 30–39 лет. Доля пациентов

без кровотечений за период наблюдения 26 недель при профилактике эмицизумабом 57,7% (15/26), 95%ДИ: 36,9; 76,6; при профилактике препаратами FVIII 7,7% (2/26), 95%ДИ: 0,9; 25,1 ($p=0,0003$), по историческим данным 11,5% (3/26), 95%ДИ: 2,4; 30,2 ($p=0,0047$). На 52 неделе наблюдения разница оставалась статистически значимой: 53,8% (14/26), 95%ДИ: 33,4; 73,4) против 7,7% (2/26), 95%ДИ: 0,9; 25,1) ($p=0,0005$). Годовой риск пролеченных кровотечений снизился на 93% ($OR=0,07$ (95%ДИ: 0,04; 0,13), $p=0,0043$), спонтанных кровотечений на 94% ($OR=0,06$ (95%ДИ: 0,03; 0,12), $p=0,0099$), гемартрозов, требующих терапии, на 93% ($RR=0,07$ (95%ДИ: 0,04; 0,12), $p=0,0057$) в сравнении с профилактикой препаратами FVIII. Кровоизлияния в суставы-мишени снизились на 95% на лечении эмицизумабом ($OR=0,05$ (95%ДИ: 0,03; 0,08), $p=0,0419$). Число нежелательных явлений (НЯ) сопоставимо на лечении препаратами FVIII и эмицизумабом: 66,7% (20/30) и 69,2% (18/26) соответственно. У большинства пациентов наблюдались НЯ легкой и умеренной выраженности на обоих видах терапии. Тяжелые НЯ наблюдались у 13,3% (4/30) пациентов при применении препаратов FVIII и у 11,5% (3/26) после перевода на эмицизумаб. Жизнеугрожающих НЯ и смертельных случаев не зарегистрировано.

Заключение. Эмицизумаб показал достоверное снижение числа всех кровотечений, в том числе спонтанных и кровотечений в суставы-мишени в сравнении с предшествующей профилактической терапией препаратами FVIII. Безопасность терапии эмицизумабом сопоставима с терапией препаратами FVIII.

Зубарев А. Е., Фидарова З. Т., Лучкин А. В., Латышев В. Д., Бессмертный Д. К., Абрамова А. В., Троицкая В. В., Лукина Е. А., Михайлова Е. А.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ КРОЛИЧЬИМ АНТИТИМОЦИТАРНЫМ ГЛОБУЛИНОМ БОЛЬНЫХ ПРИОБРЕТЕННОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В многочисленных исследованиях доказана эффективность лошадиного антиtimoцитарного глобулина (лАТГ) в сравнении с кроличьим в программах лечения больных приобретенной апластической анемией (АА) на первом этапе лечения. Однако проведение курса терапии кроличьим АТГ (кАТГ) рассматривается в качестве альтернативной иммуносупрессии на последующих этапах.

Цель работы. Оценить эффективность применения Тимоглобулина в программе лечения больных приобретенной апластической анемией.

Материалы и методы. В исследование включено 8 больных АА, госпитализированных в ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава с диагнозом: *de novo* АА ($n=5$), рецидив АА ($n=2$), АА с ПНГсиндромом ($n=2$). Медиана возраста — 33 (21–39) года; соотношение Мужчин/Женщин: 3/5; по тяжести АА НАА/ТАА: 7/1; ПНГ клон выявлен у всех больных, с медианой 24,8 (0,1–99,7%); Всем больным проведен курс ИСТ Тимоглобулином в дозах 3,75 мг/кг/сут 1–5 дни.

Результаты и обсуждение. Инфекционные осложнения после курса развились у 87,5% ($n=7$): сепсис — у 3, пневмония — у 1, инвазивный легочный аспергиллез — у 1, герпесвирусная инфекция — у 1, фебрильная нейтропения — у 7. Общий ответ на лечение был достигнут у 4 больных, на момент проведения анализа: гематологическое улучшение $n=2$, частичная ремиссия $n=1$ (через 9 мес), полная ремиссия $n=1$ (через 6 мес). Одна больная с рецидивом тяжелой АА умерла от прогрессии инфекционных осложнений через 3 месяца. Троем не ответившим больным проведен повторный курс ИСТ лошадиным АТГ. Стоит отметить, что медиана времени госпитализации составила 90 (45–126) дней.

Заключение. Проведение курса ИСТ кАТГ наряду с эффективностью у больных с нАА сопряжено с высоким риском развития тяжелых инфекционных осложнений даже при нетяжелой форме апластической анемии.

Иругова Э. З., Выборных Д. Э. Соловьев М. В., Соловьева М. В., Арутюнян Н. К., Абакумова А. В., Крайзман А. А., Старцев А. А.,
Мамаева Е. А., Гемджян Э. Г., Менделеева Л. П.

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И БОЛЕВОЙ СИНДРОМ НА ФОНЕ БОРТЕЗОМИБ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. У большинства пациентов с множественной миеломой (ММ) отмечается болевой синдром на различных этапах диагностики и лечения. Значительное внимание среди причин появления боли уделяется периферической полинейропатии (ПН), индуцированной проводимой терапией. В опубликованной литературе частота возникновения бортезомиб-индуцированной ПН (БИПН) у больных ММ варьирует от 31 до 75%. На этом фоне возможна манифестация психических расстройств, таких как тревога и депрессия. По результатам некоторых исследований, частота данных расстройств достигает 50%.

Цель работы. Определить степень тяжести и характеристику болевого синдрома БИПН у пациентов с ММ на этапе первичной терапии, а также корреляцию психических расстройств с дескрипторами боли.

Материалы и методы. В исследование включено 22 больных ММ (16 женщин и 6 мужчин, медиана возраста 51 год), которые с января по октябрь 2023г ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ получали индукционную терапию бортезомиб-содержащими схемами, сопровождавшуюся симптомами ПН. Степень тяжести ПН классифицировалась в соответствии с критериями токсичности для нежелательных явлений Национального института рака США. Оценка болевого синдрома, психометрическое тестирование осуществлялись с использованием опросников боли Мак-Гилла и Pain Detect, шкалы катастрофизации боли, методики КОП-25, шкал депрессии и тревоги Бека (ШДБ и ШТБ).

Результаты и обсуждение. БИПН с болевым синдромом II степени была диагностирована у 17 (77%) больных, III степени — у 5 (23%),

при этом IV и V степень ПН не отмечалась ни в одном случае. При появлении выраженных нейротоксических эффектов у 27% больных была снижена доза бортезомиба, а у 45% — препарат отменен полностью. Лечение ПН II степени включало назначение адъювантов, а при ПН III степени с обезболивающей целью использовались наркотические препараты (18%). Оценка интенсивности боли по Pain Detect и сумма баллов по МакГиллу свидетельствовали о наличии нейропатического компонента боли, которая в 59% случаев была умеренной, в 32% — сильной, в 5% — сильнейшей и только в 4% — слабой. При оценке по шкале катастрофизации боли основные баллы приходились на такие параметры, как «мысленная жвачка» и «безнадежность». В то же время, результаты оценки боли по шкале «преувеличение» были низкими. Опросник КОП-25 выявил высокую степень приверженности лечению у 6 пациентов, еще у 6 — среднюю и у 10 — низкую степень. При психометрической оценке состояния пациентов по ШДБ была установлена прямая связь депрессии с болью (>10 баллов). При этом тревога по ШТБ не превышала значимый уровень (<20 баллов).

Заключение. БИПН с болевым синдромом II степени на индукционном этапе составила 77%, III степени — 23%. Нейротоксический эффект препарата в 27% случаев потребовал снижения дозы бортезомиба, а в 45% — полную отмену. Показано, что с болевым синдромом на фоне БИПН тесно сопряжены депрессивные расстройства, а также преобладание когнитивных и поведенческих аспектов катастрофизации болевых ощущений и низкая степень приверженности лечению.

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

ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ

ГБУЗ Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница

Введение. В современных условиях быстро меняющейся среды, связанной с непрерывными изменениями в нормативно-правовой базе, специалисты медицинской организации должны своевременно вносить изменения в свою деятельность

Цель работы. Представить опыт гематологического отделения ГБУЗ Иркутская орден «Знак почета» областная клиническая больница (ГБУЗ ИОКБ) по внедрению Приказа МЗ РФ от 31.07.2020 г. № 785н «Об утверждении требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности»

Материалы и методы. База исследования — гематологическое отделение ГБУЗ ИОКБ, внутренние документы отделения.

Результаты и обсуждение. Первая часть Приказа МЗ РФ №785н, которая касалась внутреннего контроля качества медицинской помощи (ВККМП), выстроена в гематологическом отделении ГБУЗ ИОКБ уже много лет. Стоит отметить, что ВККМП имеет четырехуровневый характер и в рамках проекта был усовершенствован путем автоматизации в информационной системе. Реализация второй части Приказа потребовала большего времени и касалась безопасности медицинской деятельности. Данное направление имеет особое значение для больных гематологического профиля, потому что они зачастую поступают с серьезными изменениями формулы крови, имеют сопутствующие коморбидные

состояния, создающие множество угроз для этого пациента. В должностные инструкции и положения об отделах внесены обязанности по обеспечению безопасности. Все сотрудники ознакомлены с Положением о внутреннем контроле качества и безопасности медицинской деятельности. На базе гематологического отделения проведена самооценка не только на требования Приказа №785н, но и на соответствия требованиям Предложений (практических рекомендаций) Росздравнадзора. В рамках реализации Приказа разработаны медицинские технологические стандарты, стандартные операционные процедуры, чек-листы, выполняется фиксация нежелательных событий. В информационную систему внедрены шкалы тяжести. Появилась возможность регистрировать и анализировать случаи падения. Учет нежелательных событий, который включает в себя учет клинических нежелательных событий, позволяет проводить их анализ и своевременно разрабатывать предупреждающие действия. Происходит непрерывный мониторинг наличия лекарственных препаратов и медицинских изделий, анализ побочных действий. Гематологическое отделение участвует в формировании сводного отчета по Приказу 785н раз в полгода. Принятие управленческих решений происходит путем разработки, внедрения корректирующих действий на основе выявленных несоответствий.

Заключение. Данные улучшения направлены на обеспечения безопасности пациента гематологического профиля.

Каримова Е. А., Желнова Е. И. Гришина Е. Ю., Зотина Е. Н., Якимец В. Н., Юсупова Э. Р., Кондратьев В. И., Яськова Е. А., Барях Е. А., Яцков К. В., Мисюрин Е. Н.

АУТО-ТСКК У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ДИАЛИЗ-ЗАВИСИМОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ»

Введение. Почечная недостаточность, в том числе диализ-зависимая, является частым осложнением множественной миеломы. На стандартных протоколах индукционной терапии независимость от диализа достигается у 20% пациентов. Выживаемость пациентов, находящихся на программном ГД, остается неудовлетворительной. Ауто-ТСКК является стандартом терапии для молодых пациентов с ММ, однако пациенты, находящиеся на программном ГД, часто исключаются из протоколов высокодозной терапии из-за риска токсичности, связанной с лечением.

Цель работы. Анализ эффективности и безопасности ауто-ТСКК у пациентов с диализ-зависимой ММ на опыте одного стационара.

Материалы и методы. За период с 2015 по 2022 г. в ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ» была выполнена ауто-ТСКК 14 пациентам, находящимся на гемодиализе. У 2 из них выполнена тандемная трансплантация. Согласно критериям ISS у 11 (78%) пациентов установлена III стадия. Мутации высокого цитогенетического риска выявлены у 2 пациентов. Индукционная терапия проводилась по стандартным схемам с включением бортезомиба и/или леналидомида. К моменту завершения индукционной терапии у 5 (36%) пациентов достигнута ПР, у 5 (36%) пациентов — ОХЧР, у 4 (28%) — ЧР. Мобилизация ПСКК проводилась циклофосфамидом 3 г/м² с последующей стимуляцией ГКСФ в дозе 5 мкг/кг, у 13 (93%) пациентов сборы были эффективны, одному пациенту проведена повторная мобилизация высокими дозами этопозида. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось мелфаланом в дозе 140 мг/м², 4 пациентам с целью усиления противоопухолевого эффекта к мелфалану добавлен бендамустин 200 мг/м².

Результаты и обсуждение. Медиана восстановления лейкоцитов составила 14 дней, восстановление тромбоцитов в стандартные сроки, но у 3 пациентов отмечено развитие персистирующей тромбоцитопении более 6 месяцев, что требовало проведения трансфузий тромбоконцентрата 1–2 раза в неделю, 1 пациент умер через 12 месяцев после ауто-ТСКК от геморрагического инсульта. Инфекционные осложнения представлены мукозитом 1–2 ст. (4 пц.), 3–4 ст. (10 пц.), некротической энтеропатией (9 пц.), пневмонией (3 пц.), сепсисом (7 пц.). Реактивация ВПГ 1,2, ВГЧ 6-го типа и ЦМВ инфекции была отмечена у 4 пациентов. Из неинфекционных осложнений выявлены желудочно-кишечное кровотечение (1 пц.) и токсическая кардиомиопатия (1 пц.). Трансплантат-ассоциированная летальность составила 0%. По результатам контрольного обследования на +100 день после ауто-ТСКК общая частота ответа (ПР+ОХЧР) составила 93% (13 пациентов), ПР — 64% (9 пациентов). У 8 (57%) пациентов достигнут

почечный ответ и независимость от гемодиализа. По отдаленным результатам (медиана наблюдения 41 (6 — 76) месяца): у 7 (50%) пациентов сохраняется ПР, ранний рецидив — 3 (21%) пациента, из них 2 умерли от прогрессии, поздний рецидив — 3 (21%) пациента. 8 (57%) пациентов остаются независимыми от ГД (одному из них выполнена АТП). 3-летняя общая выживаемость 78%, 3-летняя бессобытийная выживаемость 50%.

Заключение. Диализ-зависимая почечная недостаточность у пациентов с ММ не является противопоказанием к выполнению ауто-ТСКК. Проведение ауто-ТСКК способствует углублению гематологического ответа, а также достижению почечного ответа и независимости от гемодиализа.

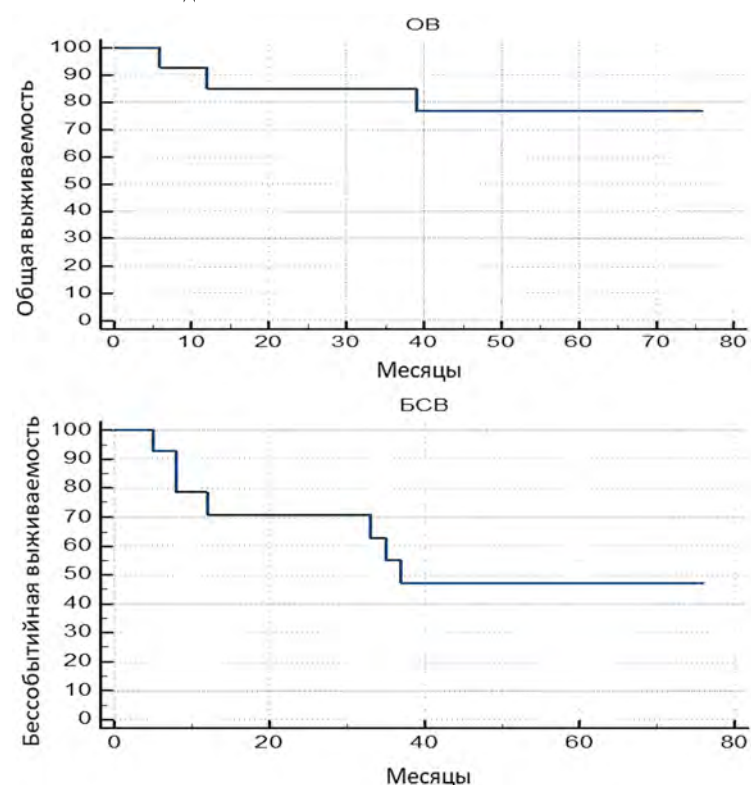


Рис.

Кашлакова А. И., Бидерман Б. В., Лукьянова И. А., Сидорова Ю. В., Бессмертный Д. К., Фидарова З. Т., Паровичникова Е. Н., Судариов А. Б.

РАЗНООБРАЗИЕ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хотя различные мутации генов *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* могут встречаться у людей без злокачественных новообразований кроветворной ткани, их сравнительно часто выявляют у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ). Данные об их прогностической значимости у больных ОМЛ остаются противоречивыми.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости и разнообразие мутаций генов *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* у взрослых больных ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование было включено 67 взрослых больных *de novo* ОМЛ, получавших лечение в рамках унифицированного протокола «ОМЛ 21» в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с января 2019 по январь 2023 г. Медиана возраста составила 36 лет (18–59), соотношение мужчины:женщины = 14 : 53. Мутационный профиль генов *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* исследовали методом высокопроизводительного секвенирования в трёх точках: в дебюте заболевания ($n=67$), после 2-го курса терапии ($n=61$), в случае развития рецидива

($n=10$). Для выделения ДНК использовали аспират костного мозга. Учитывали только мутации с аллельной нагрузкой (VAF, Variant Allele Frequency) $\geq 3\%$. Синонимные однонуклеотидные замены и широкораспространённые полиморфизмы были исключены из анализа. Наличие мутаций с VAF $\geq 10\%$ было подтверждено с помощью секвенирования по Сэнгеру. Патогенность выявленных генетических вариантов оценивали с использованием открытых баз данных и разделяли на «патогенные» (П), «вероятно, патогенные» (ВП) или «варианты неопределённого значения» (НЗ).

Результаты и обсуждение. Мутации гена *DNMT3A* в дебюте заболевания были выявлены в опухолевых клетках у 31,3% больных ($n=21$), из них у 52,4% ($n=11$) мутации персистировали в процессе лечения. У трёх пациентов после 2-го курса терапии появились мутации, отсутствовавшие исходно. Всего выявлено 22 различных мутации гена *DNMT3A* в экзонах 8–10, 15–17, 20, 22, 23. Наиболее частой мутацией

была мутация «горячей точки» в R882H в 23 экзоне. Мутации *TET2* обнаружили у 11,9% (*n*=8) в дебюте заболевания, все они перестали выявляться в процессе терапии, однако у двух человек появились новые мутации. В рецидиве мутация была выявлена у одного больного. Всего выявлено 10 мутаций *TET2* в экзонах 3, 6, 10, 11. Мутации гена *ASXL1* были выявлены у 10,5% (*n*=7) больных перед началом лечения, из них у двоих мутации персистировали в процессе терапии. У двух больных появились новые мутации, не выявлявшиеся исходно. В рецидиве заболевания у одного человека появилась одна новая мутация. Всего выявлено 9 мутаций *ASXL1*, исследовали только 12 экзон. Спектр выявленных мутаций представлен в табл.

Заключение. У больных ОМЛ выявляют множество различных генетических нарушений в генах *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*. Чтобы ответить на вопрос об их прогностической значимости, необходимо продолжить изучение мутационного профиля опухолевых клонов у больных ОМЛ в динамике с учётом результатов терапии.

Таблица. Спектр выявленных мутаций генов DNMT3A, TET2, ASXL1

Ген	Экзоны	Выявленные мутации	Тип	Патогенность
DNMT3A	8	exon8:c.C1010T;p.S337L	MC	ВП
	9	exon9:c.T1022C;p.V341A	MC	НЗ
		exon9:c.1122+1G>A	SP	П
	10	exon10:c.G1136A;p.R379H A	MC	НЗ
		exon10:c.1238dupG;p.F414CДРС*7	СДРС	П
		exon10:c.G1126C;p.A376P	MC	ВП
	15	exon15:c.1742_1743ДЕЛ;p.W581*	НС	П
		exon15:c.C1671G;p.C557W	MC	НЗ
	16	exon16:c.A1889G;p.K630R	MC	НЗ
	17	exon17:c.C2026T;p.R676W	MC	НЗ
	18	exon18:c.C2086T;p.Q696X	НС	П
		exon18:c.G2120A;p.G707D	MC	П
	19	exon19:c.C2245T;p.R749C	MC	П

Ген	Экзоны	Выявленные мутации	Тип	Патогенность
DNMT3A	19	exon19:c.2269_2270иHCGAGA;p.N757RСДРС*9	СДРС	П
		exon19:c.2189ДЕЛТ;p.L730PСДРС*49	СДРС	П
		exon19:c.2193_2195ДЕЛТ;p.F732ДЕЛ	ДЕЛ	ВП
		exon19:c.C2222T;p.A741V	MC	ВП
		exon19:c.2174-1G>A	SP	ВП
	20	exon20:c.A2401G;p.M801V	MC	НЗ
	22	exon22:c.A2500G;p.T834A	MC	ВП
TET2	23	exon23:c.G2645A;p.R882H	MC	П
		exon23:c.C2711T;p.P904L	MC	П
	3	exon3:c.2346_2347ДЕЛТ;p.E783MСДРС*5	СДРС	П
		exon3:c.C2961A;p.C987X	НС	П
		exon3:c.T1217C;p.L406P	MC	НЗ
		exon3:c.A2111G;p.N704S	MC	НЗ
		exon3:c.T3347C;p.I1116T	MC	НЗ
	6	exon6:c.C3781T;p.R1261C	MC	НЗ
	10	exon10:c.4312dupA;p.R1440TСДРС*38	СДРС	П
	11	exon11:c.C5680A;p.P1894T	MC	П
		exon11:c.5446_5449ДЕЛHиHCGTCGAGTAGA;p.L1816VСДРС*6	СДРС	ВП
ASXL1	12	exon11:c.A4627T;p.R1543X	НС	П
		exon12:c.G1958A;p.G653E	MC	П
		exon12:c.G2236A;p.A746T	MC	П
		exon12:c.T1780C;p.C594R	MC	П
		exon12:c.1888_1910ДЕЛТ;p.E635RСДРС*15	СДРС	П
		exon12:c.2287ДЕЛТ;p.L764YСДРС*8	СДРС	П
		exon12:c.1978_1979ДЕЛHиHCC;p.G660PСДРС*43	СДРС	П
		exon12:c.C2309A;p.S770X	НС	П
		exon12:c.A1853G;p.K618R	MC	П
		exon12:c.G1955A;p.G652D	MC	П

Примечание: MC — миссенс-мутации; SP — мутации сайта сплайсинга; СДРС — мутации со сдвигом рамки считывания; НС — нонсенс-мутации; ДЕЛ — делеции без сдвига рамки считывания.

Кашаццева Н. А., Рехтина И. Г., Менделеева Л. П.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕНАЛИДОМИДСОДЕРЖАЩИХ ПРОГРАММ В ТЕРАПИИ РОЕМС-СИНДРОМА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. РОЕМС-синдром (P — polyneuropathy, O — organomegaly, E — endocrinopathy, Mmonoclonal protein, S — skin changes) — редкая плазмоклеточная опухоль с паранеопластическими проявлениями.

Цель работы. Проанализировать собственные результаты терапии пациентов с РОЕМС-синдромом.

Материалы и методы. За период 2019–2023 гг. проведено лечение 6 пациентам с РОЕМС-синдромом, м:ж 4:2, медиана возраста 45,5 (38–67). Диагноз устанавливали на основании общепринятых критериев [D'Sa S et al, 2022; NCCN Guidelines, V 1.2023]. Терапию проводили по леналидомидсодержащим программам (леналидомид, циклофосфамид, дексаметазон — 5 пациентов, даратумумаб, леналидомид, дексаметазон — 1 пациент). Длительность терапии составляла 1 год.

Результаты и обсуждение. Клинические данные пациентов в дебюте заболевания приведены в табл. У всех пациентов диагноз был установлен через 25 (9–32) месяцев от первых признаков заболевания. Обращало внимание сильное похудание (до кахексии), тяжелая полинейропатия (3 пациента поступили в инвалидном кресле, остальные трое перемещались с опорой в пределах комнаты, 2 принимали наркотические анальгетики). У трех больных наблюдался выраженный асцит (10–15 л жидкости в брюшной полости), в связи с чем выполняли лапароцентезы. При дополнительном обследовании во всех случаях отмечалась секреция парапротеина с изотипом легкой цепи лямбда. У 5 из 6 пациентов число плазматических клеток в костном мозге было в пределах нормальных значений. После противоопухолевой терапии у всех пациентов был достигнут гематологический ответ (ГО), в т.ч. полный ответ (ПО) — у 2 пациентов, очень хороший частичный ответ (ОхЧР) — у 3, частичный ответ (ЧО) — у 1 пациента. Отчетливое клиническое улучшение наблюдалось только у пациентов с глубоким ГО (ПР и ОхЧР). В течение первых двух курсов терапии регрессировал отечный синдром. Через 6 мес. лечения отмечалось восстановление массы тела (на 10–20 кг), улучшение

неврологического статуса в виде регресса болевого синдрома в конечностях, уменьшения парестезий, улучшения моторики. Несмотря на сохранение неврологического дефицита все пациенты стали способны себя обслуживать и самостоятельно передвигаться. После окончания терапии наблюдалось уменьшение размеров вовлеченных внутренних органов, регресс изменений на коже, снижение фактора роста эндотелия сосудов до нормальных значений.

Заключение. Леналидомидсодержащие программы высокоэффективны у пациентов с РОЕМС-синдромом. Глубокий гематологический ответ и клиническое улучшение были достигнуты у 5 (83%) из 6 больных. Однако после окончания терапии сохранялся неврологический дефицит как причина инвалидизации этих пациентов.

Таблица. Характеристика пациентов с РОЕМС-синдромом (n=6)

Клинико-лабораторные параметры	Значение
Демиелинизирующая полинейропатия, число пациентов (%)	6 (100%)
Вид парапротеина, число пациентов (%)	
· GL медиана	2 (33%)
· AL медиана	4 (67%)
Количество парапротеина в сыворотке, медиана, г/л	4,7 (0,1–14,9)
Число плазматических клеток в костном мозге, медиана (%)	1,3 (0–17,4)
Болезнь Кастлемана, число пациентов (%)	3 (50%)
Очаги остеосклероза, число пациентов (%)	6 (100%)
Содержание фактора роста эндотелия сосудов, медиана, пг/мл	804 (105–1270)
Органомегалия, число пациентов (%)	
· гепатоспленомегалия	6 (100%)
· лимфаденопатия	5 (83%)
Отеки (периферические, полостные), число пациентов (%)	6 (100%)
Эндокринопатия, число пациентов (%)	
· гипотиреоз	5 (83%)
· надпочечниковая недостаточность	4 (67%)
· половая дисфункция	4 (67%)
Кожные изменения (гиперпигментация, гипертрихоз, акроцианоз), число пациентов (%)	6 (100%)
Отек диска зрительного нерва, число пациентов (%)	4 (67%)
Потеря массы тела, число пациентов (%)	5 (83%)
Легочная гипертензия, число пациентов (%)	2 (33%)

Килина Д. А.¹, Антонюк Е. В.¹, Шевелина В. Р.¹, Решетова А. И.¹, Ломаиа Э. Г.¹, Моторин Д. В.², Калинина О. В.¹

ПРЕДИКТИВНАЯ СПОСОБНОСТЬ АЛГОРИТМОВ PIRCHE, HLA-EMMA, HLA-Machmaker ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ РТПХ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Введение. Увеличение количества аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и внедрение новых режимов профилактики реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) расширили возможность проводить трансплантации от частично совместимых неродственных доноров. Подбор оптимального донора является сложным процессом, требующим углубленного анализа несоответствий в вариантах аллелей системы HLA. Различные варианты аллелей в одном HLA-локусе имеют различный набор HLA-эпитопов, которые могут быть представлены на поверхности антиген-презентирующих клеток (АПК). В настоящее время разработаны несколько алгоритмов определения потенциального риска развития РТПХ на основании данных HLA-типирования, в частности, PIRCHE (www.pirche.org) анализирует количество несовпадающих HLA-эпитопов; HLA-Machmaker (www.epitopes.net) и HLA-EMMA (www.hla-emma.com) оценивают общее количество несовпадающих эпитопов и единичных аминокислот, доступных растворителю, соответственно.

Цель работы. Изучить возможности трех алгоритмов PIRCHE, HLA-EMMA, HLA-Machmaker как инструментов для прогнозирования потенциального риска развития РТПХ при неродственной алло-ТГСК с различной степенью совместимости донора и реципиента.

Материалы и методы. В исследовании проанализировано 74 случая алло-ТГСК с различной степенью совместимости по генам HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, проведенных от неродственных доноров в НМИЦ им. Алмазова с 2015 по 2023 годы (рис. 1). Типирование генов HLA проводили методом SBT с использованием коммерческих наборов: Protrans S4 (Protrans, Германия) и AlleleSEQ®HLA (GenDX, Нидерланды). Статистический анализ взаимосвязи переменных оценивали с помощью библиотек Python Pandas 2.1.3, SciPy 1.10.1 и Scikit-learn 1.3.2.

Результаты и обсуждение. На основе анализа ROC-кривых были определены пороговые значения для каждого из критериев (рис. 2, табл.). Риск развития острой РТПХ достоверно определяли все алгоритмы, точность модели на основании коэффициента PIRCHE-II > 4 составила 73,9%, odds ratio=4. Риск развития острой РТПХ I-II степеней достоверно определяли алгоритм HLA-Machmaker > 1 и сумма коэффициентов PIRCHE-II и HLA-Machmaker > 3, при этом предсказательная сила этих моделей одинаковая (69,6% точности, odds ratio=2,4). Риск развития острой РТПХ III-IV степени наиболее точно идентифицировал алгоритм PIRCHE-I > 1, обладающий точностью модели 91,3% и odds ratio=2,5. Внутри когорты реципиентов с частичной совместимостью достоверной связи с развитием РТПХ не наблюдалось ни для одного из алгоритмов, что может быть обусловлено малой выборкой. Также статистически значимой связи с развитием хронической РТПХ не наблюдалось ни для одного из алгоритмов.

Заключение. Информативными предикторами риска развития острой РТПХ являются

алгоритмы PIRCHE, HLA-Machmaker и их комбинации, однако они не позволяют однозначно определить степень РТПХ. При этом, ни один из алгоритмов не информативен как предиктор риска развития хронической РТПХ. Пороговые значения, полученные в данной работе, могут быть рекомендованы в качестве дополнительного параметра при выборе несовместимого неродственного донора для алло-ТГСК.

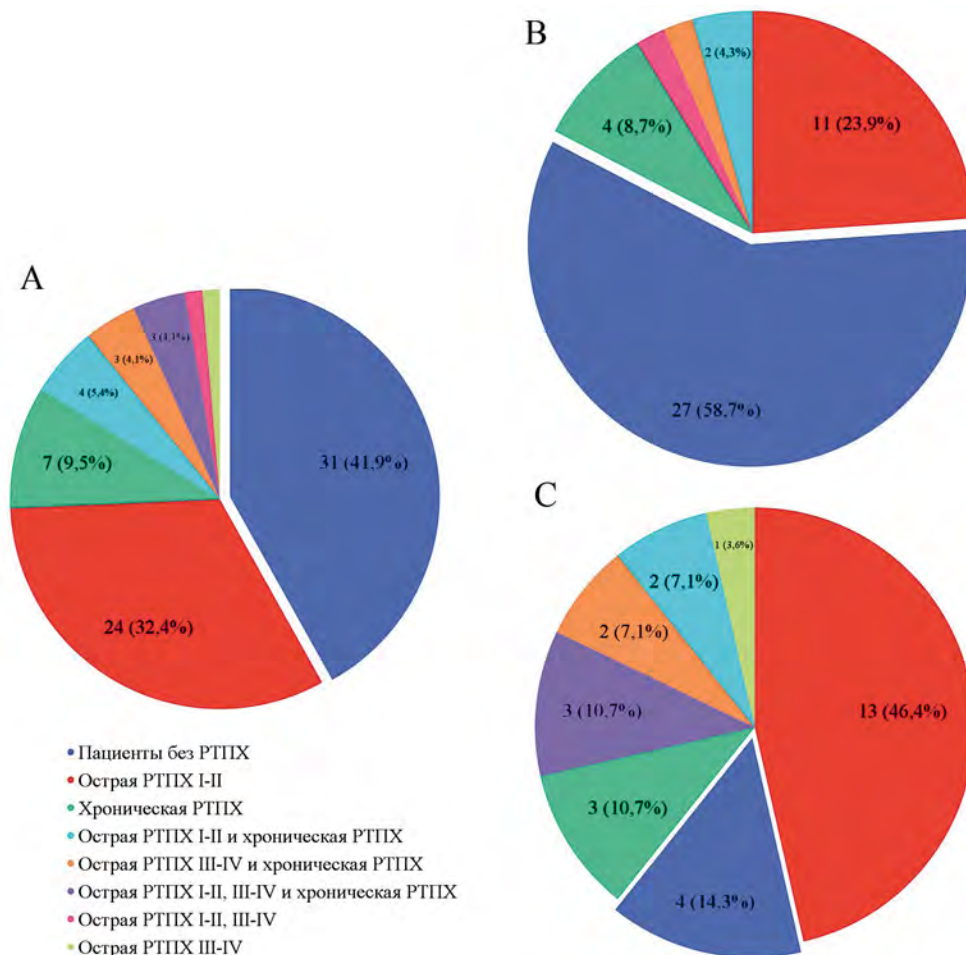


Рисунок 1. Частота встречаемости острой и хронической РТПХ у пациентов при неродственной алло-ТГСК с полной (В) и частичной (С) совместимостью аллелей генов HLA-A, B, C, DRB1, DQB1. (А) вся когорта пациентов.

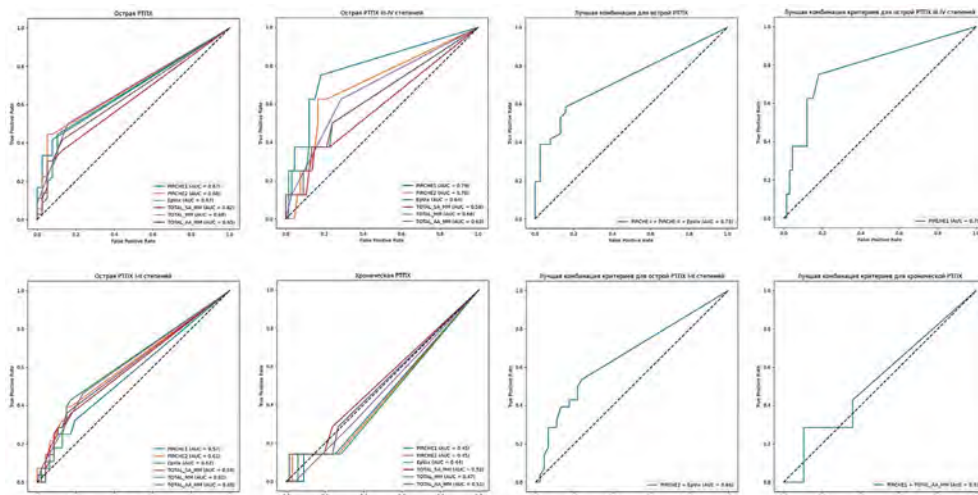


Рисунок 2. ROC-кривые для всех исследуемых критериев и их лучших комбинаций, позволяющих предсказывать риск развития РТПХ. PIRCHE-I и PIRCHE-II - критерии количества несовпадающих HLA-эпитопов, распознаваемых рецепторами HLA класса I и II на АПК реципиента, соответственно (PIRCHE); EpVix - количество несовпадающих эпитопов (HLA-Machmaker); TOTAL_SA_MM - количество несовпадающих единичных аминокислот, доступных растворителю (HLA-EMMA); TOTAL_MM - количество аллельных и

Таблица. Взаимосвязь значений критериев PIRCHE-I, PIRCHE-II, HLA-Matchmaker, HLA-EMMA и их комбинации с развитием каждого типа РТПХ

Группы*	PIRCHE-I ≤1**	PIRCHE-I >1	P-value***	PIRCHE-II ≤4	PIRCHE-II >4	P-value	HLA-matching maker ≤1	HLA-matching maker >1	P-value	HLA-EMMA ≤3	HLA-EMMA >3	P-value	(PIRCHE-II+ HLA-matchingmaker) ≤3	(PIRCHE-II+ HLA-matchingmaker) >3	P-value
Острая РТПХ (n=36)	24 (66,7%)	12 (33,3%)	0,009	22 (61,1%)	14 (38,9%)	0,0005	22 (61,1%)	14 (38,9%)	0,006	27 (75%)	9 (25%)	0,023	17 (47,2%)	19 (52,8%)	0,0007
Острая РТПХ I–II (n=28)	21 (75%)	7 (25%)	0,55	19 (67,9%)	9 (32,1%)	0,14	17 (60,7%)	11 (39,3%)	0,03	21 (75%)	7 (25%)	0,09	14 (50%)	14 (50%)	0,02
Острая РТПХ III–IV (n=8)	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0,007	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0,01	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0,393	6 (75%)	2 (25%)	0,34	3 (4,0%)	5 (6,8%)	0,103
Хроническая РТПХ (n=7)	6 (85,7%)	1 (14,3%)	1,0	6 (85,7%)	1 (14,3%)	1,0	6 (85,7%)	1 (14,3%)	1,0	6 (85,7%)	1 (14,3%)	1,0	5 (6,8%)	2 (2,7%)	1,0

Примечание: * в случае присутствия у пациентов комбинаций степеней и типов РТПХ, пациент был учтен в группе с более тяжелой степенью РТПХ, при сочетании острой и хронической, пациент был учтен в группе острой РТПХ, ** пороговое значение критерия, рассчитанное на основании ROC-кривой. *** анализ проведен с использованием точного критерия Фишера при сравнении соответствующего показателя у пациентов без РТПХ.

Корсакова Н. Е.¹, Капустин С. И.², Ефремова Е. В.¹, Силина Н. Н.¹, Романенко Н. А.¹

ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ПЛАЗМЕННЫХ ФАКТОРОВ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ МИЕЛОФИБРОЗОМ

¹ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, ²СПбГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»

Введение. Тромбозы представляют одну из наиболее существенных клинических проблем при Rh-негативных миелопролиферативных новообразованиях (МПН), таких как истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). При этом наибольшая частота тромботических событий характерна для больных ИП и ЭТ, в то время как пациентов с ПМФ отличает склонность к развитию как тромботических, так и геморрагических осложнений. Кроме характеристик клеточного состава крови, предрасположенность к тем или иным гемостатическим нарушениям может быть связана с особенностями аллельного полиморфизма генов факторов гемостаза, ассоциированными с изменением активности процессов тромбообразования.

Цель работы. Оценить особенности распределения генотипов по аллельным вариантам генов плазменных факторов гемостаза, ассоциированных с процессами фибринообразования и фибринолиза, в группе пациентов с ПМФ.

Материалы и методы. Исследование включало 20 больных ПМФ и 58 пациентов других нозологий МПН (33 ИП, 25 ЭТ) в качестве группы сравнения. Контрольная группа (КГ) состояла из 200 практически здоровых лиц без установленных тромбозов в анамнезе. Среди обследованных больных тромботические осложнения в анамнезе имели 5 (25,0%) пациентов с ПМФ, 12 (36,4%) с ИП и 8 (32,0%) с ЭТ. Геморрагические проявления были отмечены у 4 (20,0%) больных ПМФ и у 3 (9,1%) пациентов с ИП. Проводили выявление аллельных вариантов генов, кодирующих коагуляционные факторы I (FIA 4266 A/G, FI-B 455 G/A), XII (FXII 46 C/T), XIII (FXIII-A 163 G/T) и компоненты системы фибринолиза: тканевой активатор плазминогена (TPA 311 bp Ins/Del) и ингибитор активатора плазминогена I типа (PAI-I 675 4G/5G). Идентификацию аллельных вариантов осуществляли при помощи метода ПЦР-ПДРФ. Для оценки степени различий частоты встречаемости (ЧВ) генотипов между группами использовали точный критерий Фишера и коэффициент «отношения шансов» (OR) с 95% доверительным интервалом (CI) (Statistica 10.0). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Особенностью, характерной для больных ПМФ, оказалось существенное повышение доли гомозиготных носителей варианта 46T FXII относительно как здоровых

лиц (OR=3,60; 95%CI 1,05–12,32; $p=0,05$), так и пациентов других нозологий (табл.). Также группу больных ПМФ отличало увеличение ЧВ генотипа 163GG FXIII-A и снижение доли гетерозигот 163 GT FXIII-A при сравнении с КГ (OR=2,48; 95%CI 0,92–6,71; $p=0,10$ и OR=0,40; 95%CI 0,14–1,14; $p=0,10$, соответственно) и пациентами с ИП и ЭТ (табл.1). Доли гомозиготных носителей аллелей 4G и 5G 675 PAI-I среди больных ПМФ имели близкие значения с некоторым увеличением последних, в то время как в других группах доли гомозигот 675 4G/4G в 2 и более раз превосходили ЧВ генотипа 675 5G/5G (табл.).

Закключение. Группу больных ПМФ отличали особенности распределения генотипов по аллельным вариантам FXII 46C/T, FXIII-A 163G/T и PAI-I 675 4G/5G, что может вносить вклад в характеристики гемостатического статуса, а также процессы миелопролиферации и развитие фибротических изменений.

Таблица. Распределение генотипов по аллельным вариантам генов компонентов плазменного гемостаза у пациентов с различными нозологическими формами МПН и в контрольной группе

Ген, полиморфизм	Генотип	n (частота встречаемости, %)			ПМФ vs ИП+ЭТ	
		Контрольная группа (n=200)	ИП + ЭТ (n=58)	ПМФ (n=20)	OR (95% CI)	p
FI-A, 4266 A/G	4266 AA	102 (51,0)	33 (56,9)	9 (45,0)	0,620 (0,223–1,724)	0,439
	4266 AG	87 (43,5)	18 (31,0)	9 (45,0)	1,818 (0,641–5,154)	0,285
	4266 GG	11 (5,5)	7 (12,1)	2 (10,0)	0,810 (0,154–4,261)	1,000
FI-B, 455 G/A	455 GG	111 (55,5)	38 (65,5)	12 (60,0)	0,789 (0,277–2,246)	0,788
	455 GA	73 (36,5)	17 (29,3)	7 (35,0)	1,299 (0,442–3,820)	0,779
	455 AA	16 (8,0)	3 (5,2)	1 (5,0)	0,965 (0,095–9,844)	1,000
FXII, 46 C/T	46 CC	96 (48,0)	24 (41,4)	7 (35,0)	0,763 (0,265–2,195)	0,792
	46 CT	91 (45,5)	31 (53,4)	9 (45,0)	0,713 (0,257–1,978)	0,607
	46 TT	13 (6,5)	3 (5,2)	4 (20,0)*	4,583 (0,928–22,637)	0,067
FXIII-A, 163 G/T	163 GG	97 (48,5)	29 (50,0)	14 (70,0)	2,333 (0,788–6,913)	0,192
	163 GT	91 (45,5)	24 (41,4)	5 (25,0)	0,472 (0,151–1,475)	0,284
	163 TT	12 (6,0)	5 (8,6)	1 (5,0)	0,558 (0,061–5,086)	1,000
PAI-I, 675 4G/5G	675 4G/4G	68 (34,0)	19 (32,8)	4 (20,0)	0,513 (0,151–1,747)	0,396
	675 4G/5G	96 (48,0)	31 (53,4)	11 (55,0)	1,065 (0,384–2,955)	1,000
	675 5G/5G	36 (18,0)	8 (13,8)	5 (25,0)	2,083 (0,592–7,327)	0,300
TPA, 311 bp Ins/Del	Ins/Ins	53 (26,5)	20 (34,5)	4 (22,2)	0,543 (0,158–1,869)	0,396
	Ins/Del	94 (47,0)	27 (46,5)	11 (61,1)	1,804 (0,613–5,308)	0,419
	Del/Del	53 (26,5)	11 (19,0)	3 (16,7)	0,855 (0,210–3,475)	1,000

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой

Костин А. И., Буланов А. Ю., Клычникова Е. В., Сергеева Е. И., Набатчикова Н. А., Чиркова К. С.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЗАГОТОВКИ КРИОПРЕЦИПИТАТА ИЗ ПУЛИРОВАННОЙ ПАТОГЕНРЕДУЦИРОВАННОЙ ПЛАЗМЫ

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

Введение. Криопреципитат (КП) является криоглобулиновой фракцией плазмы человека. Данный компонент крови содержит повышенные концентрации фибриногена, ф. Виллебранда, VIII фактора, XIII фактора, фибронектина, а также тромбоцитарные микрочастицы. Трансфузии криопреципитата являются неотъемлемой частью лечения приобретенной коагулопатии вследствие массивной кровопотери при политравме, во время кардиохирургических вмешательств, других клинических ситуациях, а также как вспомогательный метод купирования кровотечений при некоторых врожденных коагулопатиях. В настоящее время распространен способ получения и клинического применения криопреципитата из отдельных доз

карантинизированной плазмы в объеме 30–40 мл. Также применяется технология пулирования 5–6 идентичных по группе крови доз криопреципитата в 1 контейнер с целью оптимизации его применения. Описано использование дополнительной обработки КП с помощью технологий патогенредукции (ПР) [Backholer L, 2016, Галстян Г.М. и соавт, 2020, Момот А.П. и соавт, 2020].

Цель работы. Стандартизировать технологию заготовки лечебной дозы криопреципитата из пулированной патогенредуцированной плазмы.

Материалы и методы. Проведен контроль качества заготовки КП. В качестве сырья была использована аферезная плазма 48

регулярных доноров. Плазма, заготовленная методом афереза, в объеме 650 мл, была подвергнута процедуре ПР с амотосаленом, аликвотирована на дозы, которые в последующем были заморожены. После получения результатов исследований на гемотрансмиссивные инфекции, холодного оттаивания и центрифугирования при $+4^{\circ}\text{C}$, полученные дозы криопреципитата по 40 мл были объединены в пул от одного донора (3 дозы — 120мл) и в последующем от двух ABO(Rh)-идентичных доноров (6 доз — 240мл). Всего было заготовлено 24 КП из пулированной ПР плазмы (12 пулированных КП по модифицированной — 1 группа и другие 12 по стандартной методике — 2 группа). До донации, на различных стадиях процессинга и в конечном продукте — определялось содержание фибриногена, ф. Виллебранда, VIII и XIII факторов свертывания.

Результаты и обсуждение. Доля сохранения фибриногена в готовом к использованию пулированном КП по отношению к исходному сырью (аферезной плазме) составила 39,7 и 33,5% ($p=0,04$)

соответственно при модифицированной и обычной технологии заготовки КП из пулированной ПР плазмы, что демонстрирует более удачный процессинг, примененный в 1 группе наблюдений. Содержание фибриногена в пулированном КП (6 доз — 240 мл) было значимо выше 1-й группе 1480 мг (910–2060) против 1140 мг (840–1640) во 2-й группе ($p=0,02$). Содержание фактора XIII, ME в готовом КП также было выше в 1-й группе 359 против 274 ($p=0,006$), тогда как содержание фактора VIII и ф. Виллебранда значимо не отличалось в сравниваемых группах. На каждую этикетку готового к выдаче пулированного КП было вынесено количество фибриногена, мг.

Закключение. Разработана модифицированная технология заготовки КП из пулированной патогенредуцированной плазмы, позволяющая сохранить максимальное количество фибриногена и фактора XIII. Регистрация дозы фибриногена на этикетке позволяет стандартизировать производство и клиническое применение нового компонента крови при определении лечебной дозы в мг/кг.

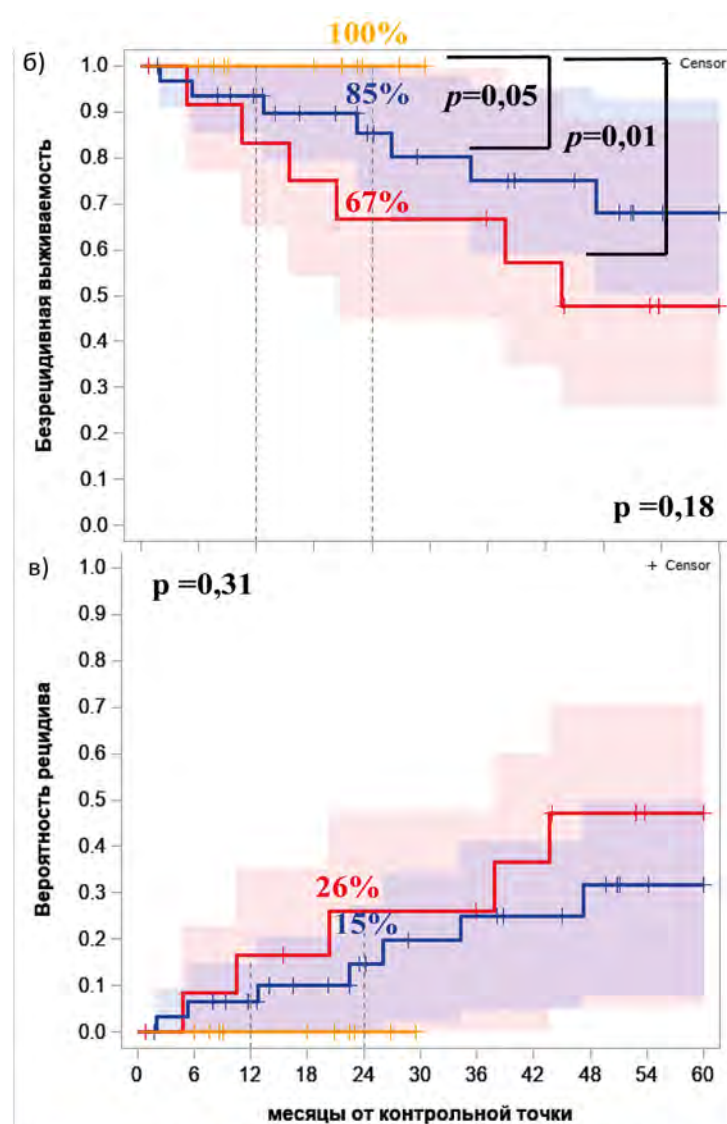
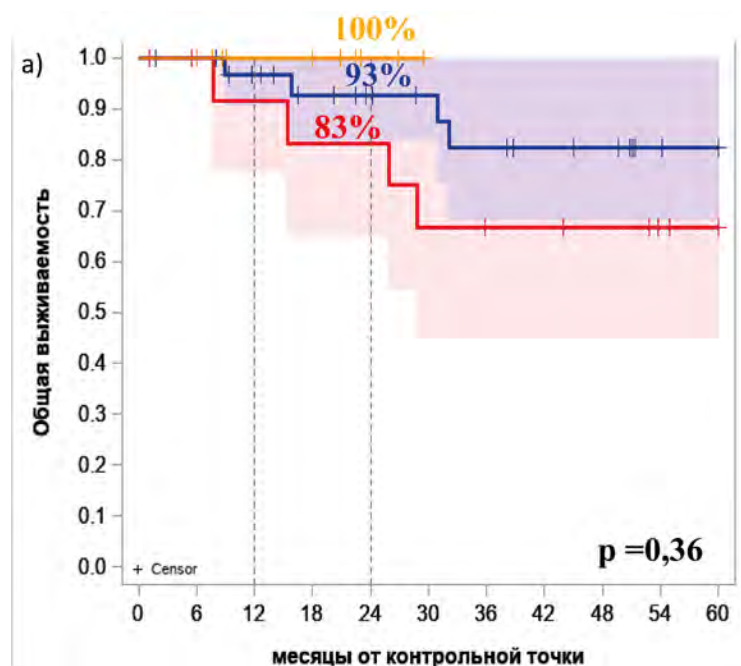
Котова Е. С., Алешина О. А., Ершов А. А., Якутик И. А., Чабая Ю. А., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Никифорова К. А., Исинова Г. А., Васильева А. Н., Грибанова Е. О., Кузьмина Л. А., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Соколов А. Н., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Бидерман Б. В., Двирнык В. Н., Куликов С. М., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С *BCR::ABL1*-ПОДОБНЫМ ОСТРЫМ В-ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Надолго *BCR::ABL1*-подобного острого В-лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) взрослых приходится 25%. В 50% случаев при этом подтипе В-ОЛЛ выявляют изменения в пути JAK/STAT, в 13%-в классе ABL, в 4%-мутации в пути RAS и в 13%-другие аномалии. Выявление делеций гена IKZF1 — дополнительный неблагоприятный прогностический фактор у этих больных. Доказано, что у больных с *BCR::ABL1*-подобным В-ОЛЛ выявляется минимальная остаточная болезнь (МОБ) по окончании индукционной терапии при применении стандартных схем лечения. Перспективной терапевтической опцией у этих больных является включение таргетных препаратов и/или моноклональных антител в химиотерапевтические программы. Показания к выполнению трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у больных, получивших таргетную терапию и достигших МОБ негативного статуса, являются дискуссионными.

Цель работы. Сравнить эффективность применения блинатумаба у больных с персистенцией МОБ на 70 день на протоколах ОЛЛ-2016/ОЛЛ-2016m в зависимости от наличия маркеров *BCR::ABL1*-подобного В-ОЛЛ.



1 группа (МОБ «-» 70 (ОЛЛ-2016/ОЛЛ-2016 m))

2 группа (МОБ + 70 (ОЛЛ-2016))

Рис. Долгосрочные результаты выживаемости у больных Rh-негативными острым В-лимфобластным лейкозом и *BCR::ABL1*-подобным острым В-лимфобластным лейкозом, в зависимости от статуса по минимальной остаточной болезни на 70 день протоколов ОЛЛ-2016/ОЛЛ-2016m

Материалы и методы. В исследование было включено 74 больных (м:ж 42(57%):32(43%)) с *de novo* Rh-негативным В-ОЛЛ, которым проводили лечение по протоколам ОЛЛ-2016/ОЛЛ2016m в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с января 2017 по июнь 2023 г. Медиана возраста — 29 (18–55) лет. В зависимости от МОБ-статуса на 70-й день 63 больных получили лечение: 39 больных с МОБ-негативным статусом-ОЛЛ2016/ОЛЛ-2016m (1-я группа), 13 — с МОБ-положительным статусом-ОЛЛ-2016 (2-я группа), 11 — с МОБ-положительным статусом-ОЛЛ-2016m (3-я группа). Всем больным из 3 группы были выполнены FISH (*ABLI*, *PDGFR*, *PDGFRB*, *JAK2*, *CRLF2*) и молекулярное (*NRAS*, *KRAS*, *IKZF1*) исследования.

Результаты и обсуждение. На 70-й день по протоколам ОЛЛ-2016/ОЛЛ-2016m костномозговая ремиссия заболевания была достигнута у 63 (85%) больных: МОБ-негативный статус-у 39 (62%), МОБ-положительный-у 24 (38%). У 8 (11%) больных-рефрактерное течение заболевания, смена иммунологического варианта-у 1 (1%), рецидив на фоне лечения-у 1 (1%), смена протокола-у 1 (1%). У 5 (38%) из 13 больных были выявлены маркеры *BCR::ABLI*-подобного В-ОЛЛ:

у 2—*CRLF2*, у 2—*KRAS* и у 1—*NRAS*. У всех больных с *CRLF2* выявлена делеция *IKZF1*. Двухлетняя общая и безрецидивная выживаемость (БРВ) у больных в группах 1 vs 2 vs 3 в зависимости от МОБ-статуса 93% vs 83% vs 100% ($p=0,36$) и 85% vs 67% vs 100% ($p=0,18$) соответственно (рис. 1а, б). Вероятность развития рецидива в группах 1 vs 2 vs 3 составила 15% vs 26% vs 0%, $p=0,31$ (рис. 1в). Все больные из 3 группы достигли МОБ-негативного статуса по заболеванию после 1 курса блинатумомба, а из 2—12 из 13 больных, $p=0,35$. Ни у одного больного из 3 группы не был диагностирован рецидив заболевания, а во 2—у 4, $p=0,04$. Алло-ТГСК не была выполнена ни одному больному из 3 группы, а во второй-4, $p=0,04$. У 4 (31%) больных из 2 группы наступила смерть в результате рецидива заболевания, причем у 3 из них после алло-ТГСК.

Закключение. Применение блинатумомба у больных с *BCR::ABLI*-подобным В-ОЛЛ позволило полностью элиминировать опухолевый клон и достичь сопоставимых результатов выживаемости, как и у больных с МОБ-негативным статусом по окончании индукционной терапии.

Коцелябина П. В.¹, Иванов А. С.², Лепик К. В.², Федорова Л. В.², Чекалов А. М.², Лепик Е. Е.², Смыкова О. Г.², Борзенкова Е. С.², Кондакова Е. В.², Моисеев И. С.², Михайлова Н. Б.², Кулагин А. Д.²

ЗНАЧЕНИЕ РЕДУКЦИИ ДОЗ РЕЖИМА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ

¹НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ²НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой

Введение. Дозовый режим высокодозной химиотерапии (ВДХТ), являющийся ключевым терапевтическим компонентом аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), установлен эмпирически и может быть снижен в клинических ситуациях сопутствующей патологии. Однако данные о влиянии сниженных доз ВДХТ на результаты ауто-ТГСК у пациентов с лимфомами ограничены.

Цель работы. В данном исследовании мы оценили исходы ауто-ТГСК у пациентов с рефрактерными/рецидивирующими (р/р) лимфомами при использовании ВДХТ в редуцированной и полной дозе.

Материалы и методы. Было проведено одноцентровое когортное исследование с включением пациентов с р/р лимфомами, которым была выполнена ауто-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой в период с 2008 по 2023. Были исключены пациенты с отсутствующими данными и те, кому невозможно было подобрать пару в процессе сопоставления группы контроля и исследования. К пациентам, перенесшим ауто-ТГСК с ВДХТ в редуцированной дозе (группа 1, $n=50$) были подобраны пациенты, получившие ВДХТ в полной дозе (группа 2, $n=50$). Факторами сопоставления были возраст, ответ заболевания на момент ауто-ТГСК, количество CD34+ клеток в трансплантате и тип лимфомы. Режимы кондиционирования включали ВеЕАМ (с бендамустином) и ВЕАМ (с кармустином). В группе 1 редукция доз нескольких препаратов наблюдалась у 54% ($n=27$) пациентов, только этопозида — у 22% ($n=11$), цитарабина — у 16 ($n=8$), бендамустина или мелфалана у 4% ($n=2$). Медиана снижения дозы этопозида составила 50% (25–75%), бендамустина — 20% (15–25%), цитарабина — 50% (25–100%), мелфалана — 29% (11–85%). Наша гипотеза заключалась в том, что пациенты в группах 1 и 2 могут не иметь различий в 3-летней общей и беспрогрессивной выживаемости (ОВ, БПВ). Анализ проводился в RStudio (v2022.07.2).

Результаты и обсуждение. Исследование включало 100 пациентов (50 пациентов в группе 1 и 50 в группе 2), из которых 94 наблюдались ретроспективно, 6 — проспективно. Группы были сбалансированы по основным характеристикам (табл.). Медиана времени приживления нейтрофилов (15 и 14 дней, $p=0,36$) и тромбоцитов (13 и 16 дней, $p=0,14$) была одинаковой в группах. Не было продемонстрировано

различий в частоте развития мукозита ротовой полости 3–4 степени (34% и 34%), мукозита желудочно-кишечного тракта 3–4 степени (24 и 16%, $p=0,32$), фебрильной нейтропении (92% и 86%, $p=0,34$) и сепсиса (8 и 16%, $p=0,22$). Медиана длительности госпитализации от Д0, была одинаковой в группах (21 и 21 день, $p=0,84$). Смертность, связанная с трансплантацией, не отличалась в группах 1 и 2, составляя 12% (95%ДИ 3–29%) и 8% (95%ДИ 2–18%) ($p=0,63$), как и кумулятивная частота рецидива: 17% (95%ДИ 7–32%) и 13% (95%ДИ 5–25%) ($p=0,98$). При медиане наблюдения 25 месяцев (1–147) 3-летняя ОВ и БПВ не различались в группах 1 и 2: ОВ 84% (95%ДИ 73–97%) и 87% (95%ДИ 76–98%), соответственно ($p=0,69$); БПВ 73% (95%ДИ 60–89%) и 84% (95%ДИ 74–97%), соответственно ($p=0,43$).

Закключение. Редукция доз ВДХТ при проведении ауто-ТГСК у пациентов с лимфомами не влияла на кумулятивную частоту рецидивов, смертность, связанную с трансплантацией, общую и беспрогрессивную выживаемость.

Таблица. Характеристики пациентов

Характеристика	Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=50)
Медиана возраста на момент проведения ауто-ТГСК, годы (диапазон)	34 (18–63)	35 (20–64)
Вариант лимфом, n (%)		
Классическая лимфома Ходжкина	28 (56)	28 (56)
Неходжкинские лимфомы	22 (44)	22 (44)
Ответ на момент проведения ауто-ТГСК, n (%)		
Полный	33 (66)	34 (68)
Частичный, стабилизация	16 (32)	15 (30)
Прогрессирование	1 (2)	1 (2)
Медиана времени от последней линии терапии до проведения ауто-ТГСК, месяцы (диапазон)	3,8 (0,9–11)	3,3 (0,6–11)

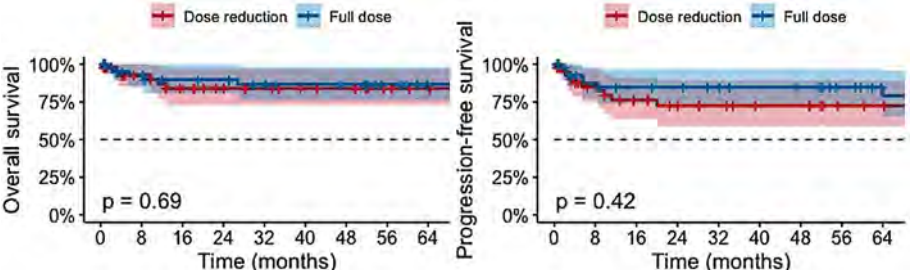


Рис.

Кошеев И. В.¹, Мамаев А. Н.², Мотин Ю. Г.¹, Кудинов А. В.², Момот Д. А.³, Касымова А. Ы.³, Пыхтеева М. В.¹, Трухина Д. А.¹**ОСОБЕННОСТИ АГРЕГАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ДЕФИЦИТОМ ПЛОТНЫХ ГРАНУЛ ТРОМБОЦИТОВ**¹Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», ²Алтайский филиал ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ³ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Дефицит плотных гранул (ДПГ) — болезнь недостаточности пула хранения, которая проявляется уменьшением или отсутствием плотных гранул в тромбоцитах. На сегодняшний день к основным диагностическим методам, позволяющим выявить ДПГ, относят агрегацию тромбоцитов, электронную микроскопию и проточную цитометрию.

Цель работы. Изучить показатели индуцируемой агрегации тромбоцитов у больных с ДПГ и сравнить их с другими методами диагностики этого заболевания.

Материалы и методы. В исследование были включены 88 пациентов с рецидивирующими геморрагиями различной локализации. У всех больных были исключены наиболее часто встречающиеся нарушения системы гемостаза. Для учета геморрагических проявлений использовали шкалу оценки кровоточивости ISTH Bleeding Assessment Tool (ISTH BAT). Контрольная группа включала 25 здоровых добровольцев. Венозную кровь забирали в вакуумные пробирки, содержащие 3,2% раствор цитрата натрия. Для получения богатой тромбоцитами плазмы (PRP) кровь центрифугировали 5 минут при 200 G. Агрегацию тромбоцитов проводили на оптическом агрегометре 490D (Chrono-log Corporation США). Для оценки количества плотных гранул исследовали тромбоциты при помощи электронной микроскопии (ЭМ) на микроскопе «Libra 120» («Carl Zeiss», Germany). Для оценки функционального состояния тромбоцитов проводили исследование PRP на проточном цитометре «CytoFlex» («Beckman Coulter», США). Способность к накоплению в плотных гранулах оценивали с помощью мепакрина («Sigma-Aldrich», США). Статистическая обработка полученных результатов была осуществлена с использованием

алгоритмов программы Statistica 6.0. Статистически значимыми считали различия $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнили при помощи рангового коэффициента Спирмена (R).

Результаты и обсуждение. Из числа 88 пациентов с геморрагическим синдромом неуточненного генеза ДПГ был диагностирован у 10 больных (13,6%). Выраженность геморрагических проявлений у пациентов с ДПГ при оценке ISTH BAT была существенно выше контрольной группы (Me=5,8; Q25=4; Q75=8). При анализе результатов исследования у части пациентов с ДПГ не было обнаружено нарушения агрегационной функции тромбоцитов. В этой связи мы провели корреляционный анализ между показателями индуцируемой (АДФ, адреналин, коллаген) агрегации тромбоцитов и результатами диагностики ДПГ, полученными при помощи проточной цитометрии и ЭМ (см. табл.). Как видно из представленной таблицы, мы не обнаружили статистически значимой корреляционной зависимости между результатами исследования агрегационной функции тромбоцитов и различными методами выявления ДПГ.

Заключение. Исследование агрегации тромбоцитов с разными индукторами агрегации у части пациентов не обнаруживает ДПГ, а также не отражает выраженность этого заболевания.

Таблица. Коэффициент корреляции R (Спирмена) между результатами исследования агрегационной функции тромбоцитов и разными способами определения плотных гранул

Методы исследования	АДФ (2×10^5 M)	Адреналин (10 мкг/мл)	Коллаген (20 мкг/мл)
Количество гранул при ЭМ	0,16 ($p=0,663$)	0,55 ($p=0,097$)	0,13 ($p=0,732$)
Мепакриновая флуоресценция	-0,24 ($p=0,477$)	0,44 ($p=0,170$)	0,03 ($p=0,932$)

Кудяшева О. В.¹, Пирогова О. В.², Черноус М. В.¹, Толстова С. В.¹, Смирнова А. Г.¹, Моисеев И. С.¹, Городнова М. А.¹, Ламден Д. К.¹, Кононов О. А.¹, Яковлева Ю. С.¹, Кулагин А. Д.¹**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА К CD38 У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ AL-АМИЛОИДОЗОМ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ**¹НИИДОГиТ им Р.М. Горбачевой, ПСПБГМУ им. И.П. Павлова, ²НИИДОГиТ им Р.М. Горбачевой

Введение. Большинство пациентов с III стадией поражения сердца при системном AL-амилоидозе погибают в первые месяцы терапии. Рандомизированное исследование, показавшее эффективность добавления даратумумаба к стандартной химиотерапии, не включало в анализ пациентов с IIIb стадией. Т.о., необходима разработка оптимальных подходов к терапии у данной категории пациентов.

Цель работы. Оценить эффективность терапии с включением даратумумаба при лечении пациентов с впервые выявленным системным AL-амилоидозом с III стадией поражения сердца.

Материалы и методы. В исследование включено 15 последовательных пациентов с впервые выявленным системным AL-амилоидозом с III стадией поражения сердца. Стадирование выполнялась по классификации клиники Mayo2004/Европейской модификации. Для снижения риска внезапной сердечной смерти у пациентов с IIIb стадией использовалась мототерапия даратумумабом с низкими дозами гормонов, у IIIa стадии препарат вводился отсрочено от остальной терапии на 15-й день курса. Оценка гематологического (ГО) и органных ответов (ОО) проводилась в соответствии с рекомендациями 2012 года. Анализ выживаемости проводился методом Каплан — Мейера.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста пациентов составила 57 (46–76) лет. Пациенты с IIIa стадией составили 67% (10), IIIb — 33%(5). Все пациенты имели поражение ≥ 2 органов. У 40% пациентов класс сердечной недостаточности по NYHA был ≥ 3 . Поражение почек

выявлено у 93% пациентов, печени у 33%, нервной системы у 73% пациентов. Медиана времени до терапии составила 26 (9–50) дней. Медиана количества курсов 4 (2–9). Общая частота ГО составила 86%. 57% пациентов достигли полный ответ, 14,3% очень хороший частичный (ОХЧО). Не ответили на терапию 2 пациента, 2 пациента достигли только частичный ответ, у 1 пациента ГО не оценивался. Среднее время до наилучшего ГО составило 3,4 месяца (49 дней-10 мес.). Кардиальный ответ достигнут у 67% пациентов с медианой времени до ответа 3,3(1,6–10) месяца. Почечный — у 42% с медианой времени 2,6 (1–11,6) мес. Улучшение неврологического статуса было достигнуто только у 26% пациентов. Ответ по печени достигнут у 3 из 5 пациентов. На терапии погиб только один пациент с IIIb стадией. Годичная общая выживаемость составила 93,3%. Годичная выживаемость без прогрессирования — 85,7%. Инфузионных реакций 3 и 4 степени, гематологической токсичности не наблюдалось. Зарегистрировано 2 случая ТЭЛА мелких ветвей, 1 случай вирусной пневмонии, 1 случай трепетания предсердий, что привело к перерыву в терапии.

Заключение. Терапия с включением даратумумаба относительно безопасна и эффективна. Отмечено быстрое достижение ГО и высокий процент глубоких ответов ($\geq$ ОХЧО)71%. Для оценки продолжительности гематологических и органных ответов необходим дальнейший мониторинг пациентов.

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Факторы риска неблагоприятного течения хронического миелолейкоза (ХМЛ) активно изучаются в мире. Показано, что мутации генов, ассоциированных с миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ), чаще выявляются в продвинутой фазе ХМЛ и редко на момент диагностики в хронической фазе (ХФ). Для больных ХМЛ-ХФ с неудачей ≥ 2 линий терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) выбор тактики лечения остается трудной задачей, и поиск неблагоприятных прогностических молекулярных маркеров представляет интерес.

Цель работы. Определить спектр соматических мутаций в генах, ассоциированных с МПЗ, у больных ХМЛ на разных этапах течения болезни.

Материалы и методы. Из >200 больных ХМЛ, получающих терапию ИТК, сформированы две группы в зависимости от ответа на терапию: группа 1 ($n=29$) — больные в ХФ с резистентностью к ≥ 2 ИТК ($n=21$) и в фазе бластного криза (БК) ($n=8$); и группа 2 больные с молекулярным ответом (МО) ($n=12$). Для проведения высокопроизводительного секвенирования (ВПС) из биобанка лаборатории молекулярной гематологии НМИЦ гематологии отобраны образцы ДНК, полученной из крови больных на момент оценки ответа на терапию. Для оценки динамики клонов у части больных проводился анализ образцов во второй ретроспективной точке. В авторскую таргетную панель включены гены: *ASXL1*, *DNMT3A*, *FLT3*, *IDH1*, *IDH2*, *NPM1*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TET2*, *TP53*, *U2AF2*, *KIT*, *WT1*, *CEBPA*, *ZRSR2*, *JAK2*, *GATA2*, *ABL1*. Пробоподготовка проводилась с применением модулей Prep&Seq™ Utarget (PARSEQLAB, Россия), ВПС выполняли с использованием платформы Illumina.

Рисунок 1. Спектр и частота встречаемости мутаций в группе 1.



Результаты и обсуждение. В группе 1 медиана относительной экспрессии *BCR::ABL1* на момент анализа составила 54% (диапазон 4–150%). У 19/29 (66%) больных обнаружено ≥ 1 мутации. Всего выявлена 31 мутация в 7 генах, от 1 до 4 мутаций на пациента (рис. 1). Медиана аллельной нагрузки составила 29% (диапазон 5–50%). Наиболее часто определялись мутации в генах *ABL1* — у 10 (35%) и *ASXL1* у 8 (28%) больных. Из 10 пациентов с мутацией *ABL1*, 6 (60%) имели также другую мутацию. Сочетание мутаций *ABL1* и *ASXL1* встречалось у 3/29 пациентов (10%). Среди 8 больных с БК у 6 определялись ≥ 1 мутации: в генах *ABL1* у 3, *RUNX1* у 2 больных, в генах *CEBPA*, *ASXL1*, *NPM1* — по 1 больному. Из группы 1 у 19 пациентов материал был доступен во второй ретроспективной точке, что позволило оценить динамику клонов. Из них у 8/19 обнаружено 10 мутаций на момент диагностики либо ранее на фоне лечения, и у 15/19 больных выявлено 27 мутаций на момент ответа. (рис. 2) В группу 2 включено 12 больных с уровнем *BCR::ABL1* $\leq 0,1\%$, всем анализ также проводился в динамике на момент диагностики. У 1/12 (8%) больных выявлена мутация *DNMT3A* на момент МО, которая не выявлялась при диагностике ХМЛ. Еще у 1 больного на момент диагностики обнаружена мутация *ASXL1*, исчезающая при достижении МО.

Заключение. У резистентных больных ХМЛ наиболее часто встречались мутации в генах *BCR::ABL1* и *ASXL1*, в т.ч. их сочетание у 10% больных. Показано, что мутации появляются со временем, что связано с генетической нестабильностью опухолевого клона. В группе 1 частота соматических мутаций составила 66%, в группе 2 — 8%. Для сравнения данных о частоте мутаций между группами требуется расширение выборки.

Рисунок 2. Динамика мутантных клонов у резистентных больных ($n=19$).



Кузьминова Е.П., Урыбин И. Ю., Абдрахимова А. Р., Леонов Е. А., Хижинский С. П., Хамаганова Е. Г.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИ-HLA АНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С ПОКАЗАНИЯМИ К АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В связи с широким распространением в последние годы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от гаплоидентичных родственных доноров и частично-совместимых неродственных доноров, актуален стал вопрос о предсуществующей анти-HLA аллоиммунизации больного (наличии анти-HLA антител — АТ), которая в свою очередь может вызывать такое осложнение, как несостоятельность трансплантата (НТ). Частота выявления анти-HLA АТ у больных с показаниями к алло-ТГСК может колебаться от 19,6 до 39,4%. Основными причинами анти-HLA иммунизации могут быть предшествующие беременности, терапия компонентами крови, предыдущие трансплантации и в редких случаях присутствие «естественных» анти-HLA АТ. Кроме того, по некоторым данным анти-HLA АТ могут обнаруживаться после перенесенных

инфекций и даже после введения некоторых вакцин (в том числе против COVID-19). Однако не все выявляемые анти-HLA АТ являются донор-специфическими (ДСА), то есть направленными к антигенным вариантам HLA донора.

Цель работы. Определить частоту выявления анти-HLA антител, включая донор-специфические, у больных с запланированной алло-ТГСК.

Материалы и методы. В работу были включены 292 пациента (138 мужчин и 154 женщины), с направлением на алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ от гаплоидентичного или частично-совместимого донора (за 01.2021–11.2023). Определение анти-HLA АТ перед трансплантацией проводили наборами для скринингового анализа LIFECODES LifeScreen Deluxe в образцах сыворотки

крови с использованием технологии Luminex. Далее позитивные по результатам скрининга образцы тестировались с помощью наборов LIFECODES LSA Class I и/или Class II (Immucore, USA) для выявления АТ к конкретной HLA-специфичности. После чего результаты последнего анализа сравнивались с результатами HLA-типирования доноров для выяснения, являются ли выявленные АТ донор-специфическими. Для статистического анализа использовались методы описательной статистики.

Результаты и обсуждение. Среди 292 пациентов после проведения скрининга положительные результаты на наличие анти-HLA антител показали 65 человек (22,3%). Большую часть из них составили женщины. Специфичности выявленных антител показаны в табл. В 12 образцах (4,2% от общего числа больных) обнаруживались анти-HLA антитела к обоим классам HLA генов. При сравнении результатов по спектру обнаруживаемых антител у больного с результатами типирования предполагаемого донора ДСА были определены у 13 человек (4,5% от общего числа обследованных больных). Спектр ДСА включал специфичности к HLA-A, B, C, DRB1,3,5, DQA1, DQB1 антигенам. У 3 пациентов из 13 положительных по ДСА антитела определялись к обоим классам HLA антигенов.

Заключение. В нашем исследовании анти-HLA АТ среди пациентов с показаниями к гаплоидентичной алло-ТГСК были выявлены к широкому спектру антигенов HLA, в том числе и к тем антигенам,

которые не входят в рутинную практику типирования при стандартном подборе донора (DQA1, DP, DRB3,4,5). Таким образом, в HLA-типирование для гапло- и частично совместимых алло-ТГСК необходимо включать все полиморфные гены донора, по причине того, что они могут являться мишенями для донор-специфических антител пациента.

Таблица. Спектр выявленных предсуществующих анти-HLA антител у пациентов перед алло-ТГСК

Пациенты перед алло-ТГСК за период 01.2021–11.2023	Негативные по АТ	%	Позитивные по АТ	%
	n		n	
Число пациентов	227	77,7	65	22,3
Женщины	99	43,6	55	85
Мужчины	128	56,4	10	15
Антитела к молекулам:				
HLA-A	–	–	28	43,1
HLA-B	–	–	31	47,7
HLA-C	–	–	7	10,8
HLA-DR	(DRB1)	–	22	33,8
	(DRB3,4,5)	–	17	26,2
HLA-DQ	–	–	24	36,9
HLA-DP	–	–	8	12,3

Кулемина О. В.¹, Яковлева Ю. С.², Кудрявцева Е. С.¹, Богданов К. В.¹, Лазорко Н. С.¹, Читанова Т. В.¹, Сиordia Н. Т.¹, Шналиева Н. А.¹, Точеная Е. Н.¹, Матейкович П. А.¹, Ломаиа Е. Г.¹

ЖАК2-НЕМУТИРОВАННЫЙ ЭРИТРОЦИТОЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ

¹ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, ²НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Эритроцитоз редко встречается при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ) и в ряде случаев ассоциирован с наличием истинной полицитемии (ИП). В нашем наблюдении описаны случаи развития эритроцитоза без подтвержденной ИП.

Цель работы. Уточнение причины эритроцитоза у пациентов в ХФ ХМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 9 пациентов (все — мужского пола) с развитием эритроцитоза в хронической фазе (ХФ) ХМЛ, которым проводилась терапия ИТК. Эритроцитоз определялся согласно критериям Всемирной организации здравоохранения 2016 года: гемоглобин (Hb) >165 г/л и/или гематокрит (Hct) >49%. С целью исключения ИП проводилось исследование мутационного статуса ЖАК2 (ЖАК2V617F, мутации в 12-м экзоне, неканонические мутации в 11–15-м экзонах, 863 п.о.), уровня эритропоэтина (ЭПО) и гистологическое исследование костного мозга (выполнено у 3/9). С целью исключения вторичных причин проводилось: исключение стеноза почечных артерий, кардиоваскулярных заболеваний, P50, спирометрия, оценка уровня тестостерона, экспрессии VHL, HIF1a.

Результаты и обсуждение. На момент дебюта эритроцитоза медиана возраста составила 46 (20–55) лет, медиана длительности терапии ИТК — 159 (67–214) мес. Медиана времени от начала терапии текущим ИТК до дебюта эритроцитоза — 11 (3–61) мес. Количество предшествующих ИТК варьировало от 0 до 4. На момент возникновения эритроцитоза проводилась терапия следующими ИТК: понатиниб (n=6), нилотиниб (n=2), бозутиниб (n=1) с достижением наилучших ответов на момент дебюта эритроцитоза: полный гематологический (n=2), молекулярный ответ 2 (n=2), по крайней мере, большой молекулярный ответ (n=5). Ни у кого из пациентов не было лейкоцитоза, тромбоцитоза или спленомегалии. В анамнезе не было приема анаболических стероидов, допинга ЭПО, гемотрансфузий или диуретиков, 5/9 пациентов были курильщиками (не менее 5 лет). Средний прирост Hb с момента начала текущего ИТК составил 18 (4–42) г/л. Медиана пикового уровня Hb и Hct составила 179 (166–204) г/л и 54,1 (50,7–62,4) %, соответственно (рис.). При медиане наблюдения 41 (17–103) мес. с дебюта эритроцитоза

он сохранялся у всех пациентов, кроме одного, которому была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Проведение флеботомии потребовалось в 2 случаях. Не было отмечено кожных проявлений, микроваскулярных симптомов, а также тромботических событий. Ни у кого из пациентов не выявлены мутации ЖАК2 V617F, в 11–15-м экзонах ЖАК2. Гиперэкспрессия VHL, HIF1a не выявлена в 6 доступных биообразцах. Во всех случаях, кроме одного, уровень ЭПО оставался в пределах референсных значений (медиана ЭПО 8,15 (2,19–45,29) mIU/ml). Уровень тестостерона во всех случаях оставался также в пределах референсных значений. Данных в пользу ЭПО-продуцирующих опухолей, патологии почек, кардиопульмональных заболеваний не получено. Гистоморфологических изменений, характерных для ИП, в имеющихся трепанобиоптатах, выявлено не было.

Заключение. Впервые описано развитие эритроцитоза неизвестного происхождения у пациентов в ХФ ХМЛ. Продолжено наблюдение за пациентами, планируется исключение других генетических aberrаций для уточнения причины эритроцитоза.

Сравнение медианы гемоглобина у пациентов с эритроцитозом в ХФ ХМЛ

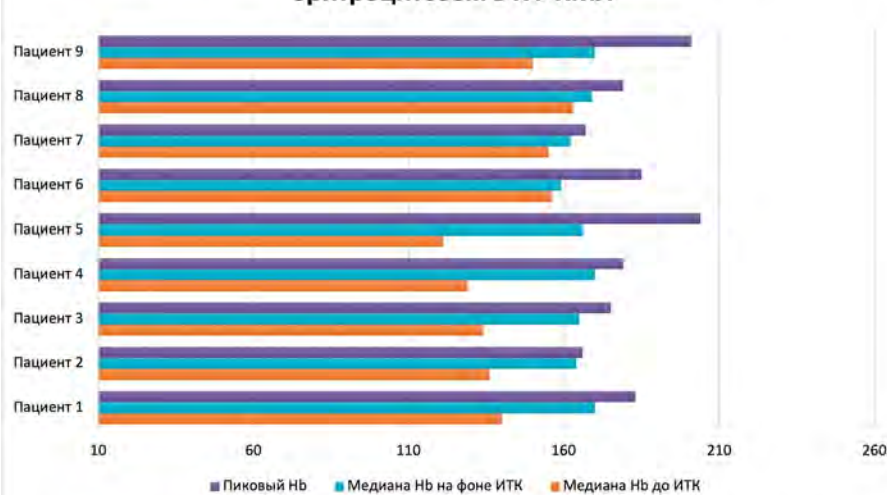


Рис.

Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Чабаяева Ю. А., Куликов С. М., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

РЕЛЕВАНТНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЯ «РАННЯЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ» ПРИ ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Реализация федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных технологий» (ФП) позволила выстроить взаимодействие между участниками процесса оказания медицинской помощи (МП) по всем профилям здравоохранения, включая гематологию. Одним из ключевых вопросов ФП является определение показателей оценки эффективности работы региональных гематологических служб. Интегральный показатель «Ранняя летальность больных острыми лейкозами (ОЛ)» (РЛ) был предложен для оперативной оценки оказания МП пациентам с заболеваниями системы крови (ЗСК) в субъектах РФ [Паровичникова Е.Н., 2022].

Цель работы. Провести оценку релевантности показателя РЛ для медицинских организаций (МО) субъектов РФ, где оказывают МП пациентам с ЗСК.

Материалы и методы. Для сбора данных РЛ была разработана форма учета информации о ежегодном числе пациентов с впервые установленным ОЛ, числе пролеченных пациентов с впервые установленным ОЛ, числе пациентов, умерших на этапе индукционной терапии ОЛ (в течение первых 60 дней) с учетом возраста, нозологической формы и года установления диагноза. Показатель РЛ для ОЛЛ и ОМЛ рассчитывали по формуле в динамике за 4 года (рис.). В исследование были включены данные 126 МО 82 из 89 регионов за 2019–2022 гг.

Результаты и обсуждение. Для каждой МО, представившей информацию, были проанализированы тренды показателя для ОМЛ и ОЛЛ отдельно. Затем все МО были разделены на 3 группы в зависимости от числа пролеченных *de novo* пациентов в год: ≤ 5 ; 6–14, ≥ 15 . Анализ трендов РЛ для МО, в которых проводится лечение менее 15 пациентов с ОЛ в год нецелесообразен ввиду большой случайной вариабельности этого показателя. При этом оценки РЛ могут вызывать настороженность в том случае, если они равны или очень близки к «0», что может свидетельствовать о селекции больных либо до начала, либо в процессе проведения индукционной терапии ОЛ. По федеральным округам

(ФО) были проанализированы усредненные регрессионные зависимости РЛ для МО, работающих «на потоке» (более 15 *de novo* пациентов с ОЛ в год). Усредненные показатели РЛ в ФО существенно превышают референсные значения НМИЦ гематологии, соответствующие 0,11 для ОМЛ и 0,03 для ОЛЛ. Летальность при ОМЛ всегда выше, чем летальность при ОЛЛ, при этом мы увидели достаточно серьезную вариабельность как показателей РЛ, так и их трендов в зависимости от ФО (рис.).

Заключение. Интегральный показатель РЛ может использоваться в качестве объективного показателя оценки эффективности работы региональных гематологических служб для МО, работающих «на потоке». При этом сравнение и трактовка динамики этого показателя должна проводиться с обязательным учетом соответствующих дополнительных факторов (COVID, лекарственное обеспечение, инфраструктура гематологической службы, круглосуточные дежурства, мультидисциплинарная поддержка специалистов МО, наличие специализированной реанимации, микробиологической службы и другие). Немаловажную роль для объективизации показателя РЛ имеет полноценный учет пациентов с ЗСК.

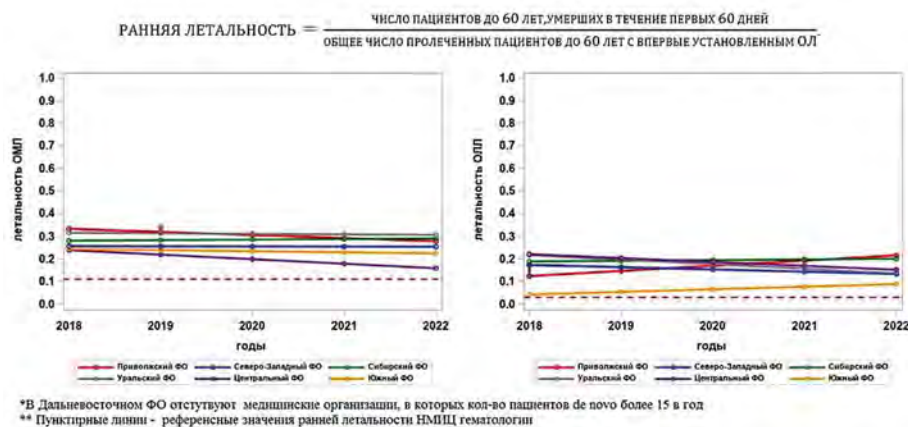


Рис.

Ласточкина Д. В., Касьянов А. Д., Романенко Н. А., Гришина Г. В.

МАРКЕРЫ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ДОНОРОВ КРОВИ

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

Введение. Дефицит железа является частым состоянием среди доноров крови, частота выявления варьирует от 25 до 35% доноров эритроцитов. Являясь группой риска по развитию железодефицитного состояния (ЖДС), доноры проходят обследование перед донацией, не включающее исследование запасов железа, при истощении которых развивается железодефицитная анемия (ЖДА), что приводит к медицинскому отводу от донации.

Цель работы. Оценка обмена железа у доноров крови.

Материалы и методы. В исследование включено 185 доноров крови, разделенных на три группы: контрольная группа состояла из первичных доноров и доноров без кроводач в течение года, вторая группа доноров имела 1–2 донации в год, группа активных доноров, имеющих более 3 донаций в год. Исследовались такие параметры как гемоглобин, сывороточный ферритин, растворимые рецепторы трансферрина, ферритиновый индекс (sTfR/log Fer). Расчет пороговых значений уровня растворимых рецепторов трансферрина и ферритинового индекса проводилось с помощью анализа ROC-кривой с расчетом чувствительности, специфичности и площади под кривой (AUC).

Результаты и обсуждение. В исследуемых группах не было выявлено значимых различий по уровню гемоглобина ($p > 0,05$). Для доноров женского пола в контрольной группе значение составило $130,2 \pm 6,6$ г/л, во второй группе $131,1 \pm 7,8$ г/л, в третьей — $131,6 \pm 8,3$ г/л; у мужчин доноров наблюдалась аналогичная динамика: $149,9 \pm 12,3$,

$149,7 \pm 12,3$ и $149,3 \pm 12,2$ г/л. Уровень сывороточного ферритина снижался с увеличением количества донаций и был на уровне 60,9, 27,6 и 19,5 нг/мл в контрольной группе и в группах с донациями соответственно ($p < 0,001$). Показатели рецепторов трансферрина и ферритинового индекса имели более высокие значения у группы доноров с 1–2 донациями и 3 и более по сравнению с контрольной группой и составили 3,7, 3,7 и 3 мг/л ($p < 0,001$) для рецепторов трансферрина и 2,6, 2,6, и 1,7 ($p < 0,001$) для ферритинового индекса по группам соответственно. Дефицит железа наблюдался у 26% доноров контрольной группы, у 56% доноров с 1–2 донациями за год и в 62% — у доноров с 3 и более донациями в течение года. Для определения оптимальных значений для параметров растворимых рецепторов трансферрина и индекса sTfR/log Fer проведен ROC-анализ. Для параметра рецепторов трансферрина AUC составила 0,73 с чувствительностью 71% и специфичностью 56% (95%ДИ 0,66–0,81) с пороговым уровнем в 3,4 мг/л, для ферритинового индекса — AUC 0,7 с чувствительностью 85% и специфичностью 82% (95%ДИ 0,91–0,97), пороговое значение составило 2,23.

Заключение. Указанные маркеры обмена железа указывают на высокую частоту железодефицитного состояния среди доноров крови. Важно отметить, что уровень гемоглобина во всех исследуемых группах значимо не менялся и находился в пределах нормальных значений, что говорит о его недостаточной диагностической

ценности в качестве маркера латентного железодефицита. В свою очередь, параметры сывороточного ферритина, растворимых рецепторов

трансферрина и ферритинового индекса позволяют наиболее полно оценивать запасы железа и потребность в железе для эритропоэза.

Левковский Н. В., Звягинцева А. А., Осипова А. А., Паина О. В., Слесарчук О. А., Казанцев И. В., Голощапов О. В., Семенова Е. В., Моисеев И. С., Быкова Т. А., Кулагин А. Д., Зубаровская Л. С.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при злокачественных новообразованиях (ЗНО) от гаплоидентичного родственного донора (гапло-) приводит к снижению частоты возникновения рецидива, но при этом повышается риск развития тяжелой оРТПХ. Основным методом терапии оРТПХ — системные глюкокортикостероиды (сГКС) неэффективны в 30% случаев, что приводит к развитию рефрактерности (ср-оРТПХ). Новые методы терапии ср-оРТПХ основаны на использовании JAK2-ингибиторов, результаты их применения у детей оценены недостаточно. Моноклональные антитела (МАТ) у пациентов с р/р острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) до алло-ТГСК эффективны в достижении ремиссии, но их влияние на риски развития оРТПХ у детей мало изучено.

Цель работы. Анализ частоты, тяжести, факторов риска оРТПХ, у детей со ЗНО после алло-ТГСК, в том числе с использованием МАТ с целью индукции ремиссии до ТГСК. Оценка эффективности терапии оРТПХ JAK2 — ингибитором руксолитинибом (РКС).

Материалы и методы. Включено 287 пациентов с ЗНО после алло-ТГСК (с 2018 по 2022 год). Медиана возраста 8 лет (0,15–17). Критерии включения — выполнение первой ТГСК от гапло ($n=219$, 76,3%), совместимого родственного ($n=43$, 15%), неродственного ($n=19$, 6,6%), частично-совместимого родственного ($n=6$, 2,1%) доноров, приживление трансплантата, развитие классической или персистирующей формы оРТПХ. Выполнена оценка кумулятивного риска (КР) развития оРТПХ, общей выживаемости (ОВ), ответа на терапию, трансплантационной летальности (ТЛ), развития рецидива. Диагнозы — ОЛЛ ($n=173$, 60,3%), ОМЛ ($n=61$, 21,3%), нейробластома

($n=18$, 6,3%), другие ($n=35$, 12,1%). Костный мозг использовали у 243 пациентов (85%), ПСКК — у 43 (15%). МАС применяли у 183 пациентов (64%), R1C у 104 (36%). Для профилактики оРТПХ циклофосфамид на Д+3, +4 был использован у 265 пациентов (92%), TCR-ab деплеция у 19 (7%), другие режимы у 3 (1%). Блинатумомаб (БЛН) и инотузумаб озогамицин (ИО) до ТГСК применялись у 16 (5,6%) и 21 (7,3%) пациентов соответственно.

Результаты и обсуждения. оРТПХ развилась у 114 пациентов (40%), КР развития оРТПХ 2–4, 3–4 и ср-оРТПХ составили 16, 7 и 10% соответственно. Факторы риска ср-оРТПХ — отсутствие полной совместимости по генам HLA (3,3 и 12,5%, $p=0,03$), возраст донора старше 30 лет (9% и 17%, $p=0,05$). БЛН или ИО до ТГСК статистически значимо повышали КР развития оРТПХ 2–4 и 3–4 (12 и 33%, $p<0,05$; 3 и 27%, $p<0,05$ соответственно). оРТПХ 3–4 повышала риск ТЛ с 1,2 до 38% ($p<0,05$) и статистически значимо снижала ОВ (92,1 и 52,9%, $p<0,05$). Однако оРТПХ 2–4 снижала 3-летний риск развития рецидива (16,7 и 60,2%, $p<0,05$). Для терапии оРТПХ сГКС использовали у 71 пациента, устойчивый ответ достигнут у 35 (49%). В качестве монотерапии срОРТПХ РКС применен у 25 детей. Выявлена тенденция к статистическому различию в частоте достижения ответа между РКС и другой доступной терапией (ЭКФ, ингибиторы ФНО-альфа, возвращение базовой иммуносупрессии) (76 и 56%, $p=0,08$), а также в частоте устойчивого ответа (52 и 30%, $p=0,056$).

Заключение. РКС эффективен в качестве терапии ср-оРТПХ у детей. Изучение влияния МАТ перед алло-ТГСК на риски развития оРТПХ у детей требует дополнительной оценки.

Лукьянова И. А.¹, Паровичникова Е. Н.¹, Троицкая В. В.¹, Фидарова З. Т.¹, Алешина О. А.¹, Грибанова Е. О.¹, Кашлакова А. И.¹, Кузьмина Л. А.¹, Дроков М. Ю.¹, Двирнык В. Н.¹, Обухова Т. Н.¹, Сударики А. Б.¹, Гальцева И. В.¹, Константинова Т. С.², Свешникова Ю. В.³, Самойлова О. С.⁴, Гришунина М. Е.⁴, Лапин В. А.⁵, Бондаренко С. Н.⁶, Зинина Е. Е.⁷, Самородова И. А.⁸, Минаева Н. В.⁹, Давыдкин И. Л.¹⁰, Ващенко И. Ю.¹¹, Капранов К. Д.¹², Гиршова Л. Л.¹³

РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОМЛ-21: ПЕРВЫЕ ИТОГИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», ³ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», ⁴ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», ⁵ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», ⁶НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ⁷БУ «Сургутская окружная клиническая больница», ⁸ГБУЗ «Городская больница № 31», Санкт-Петербург, ⁹ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России», ¹⁰ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, ¹¹ГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул, ¹²ГБУЗ «КБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», ¹³ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) — группа заболеваний, при которых исходы зависят от характеристик опухолевого клона и его химиочувствительности. Важным этапом терапии ОМЛ остается выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), при этом показания, статус заболевания и сроки ее выполнения имеют существенное значение.

Цель работы. Определить роль алло-ТГСК у больных ОМЛ, достигших МОБ-негативного статуса после 1-го курса 7+3 (за исключением ОМЛ, связанных с миелодисплазией (ОМЛсМД), вовлечением гена MECOM и inv16).

Материалы и методы. С 1.02.2021 по 30.11.2023 в исследование ОМЛ-21 (ClinTrials.gov NCT05339204) включено 182 больных с *de novo* ОМЛ в возрасте от 18 до 59 л. Ме возраста — 42 г. (19–59), жен. — 110, муж. — 72. Диагноз установлен согласно классификации ВОЗ 2016. Больные ОМЛсМД, вовлечением гена MECOM (группа С, $n=34$) получали низкоинтенсивные программы (Аза/Дец+Вен либо АзаИдаАраС), группа А (inv16, $n=18$) и группа В (остальные, $n=129$) — интенсивные (7+3 №2, FLAG №2, 5+5 №6). В центральной лаборатории всем больным, помимо морфологии, цитохимии,

молекулярно-генетических исследований, оценена МОБ методом проточной цитометрии (МПЦ) и ПЦР (при наличии маркера). Всем больным гр. С планировалась ранняя алло-ТГСК (в пределах 4 курсов). Больным гр. А алло-ТГСК в первой полной ремиссии (ПР) рассматривалась только в случае высоких значений МОБ после 4 курсов или нарастания транскрипта. Пациенты из гр. В, достигшие МОБ-отриц. (МПЦ) ПР после 1-го курса 7+3, рандомизированы в гр. ранней алло-ТГСК (в пределах 4 циклов лечения) или отсроченной алло-ТГСК (в случае МОБ конверсии).

Результаты и обсуждения. Из 182 включенных на текущий момент пациентов, 164 продолжили терапию по протоколу (10% исключены), 10 продолжают индукцию, Ме наблюдения — 8 мес (8 дн. — 34 мес). Рез-ты оценены у 154 б-х. ПР достигнута у 79,9% больных: гр. А — 100%, В — 79,6%, С — 70%. Доля рефрактерных — 8,4%, при этом большая часть — больные гр. С — 23,3%, В — 5,6%. Ранняя летальность среди всех — 11,7%: 14,8% — в гр. В, 6,7% — в гр. С. Из 108 больных гр. В 79,6% достигли ПР, при этом 70,4% — после 1-го курса, среди которых 77% МОБ-негативны. 55 б-х рандомизированы: 30 — на раннюю алло-ТГСК (30% выполнена с Ме от ПР до алло-ТГСК

6,6 мес.), 25 — в отложенную алло-ТГСК. Всем 17 больным МОБ-позитивным после 1-го курса и 10 — у кого ПР была достигнута после 2-го курса запланирована алло-ТГСК, выполнено — 44% с Ме 4,8 мес. 90,5% больным гр. С выполнена алло-ТГСК с Ме 3,4 мес.

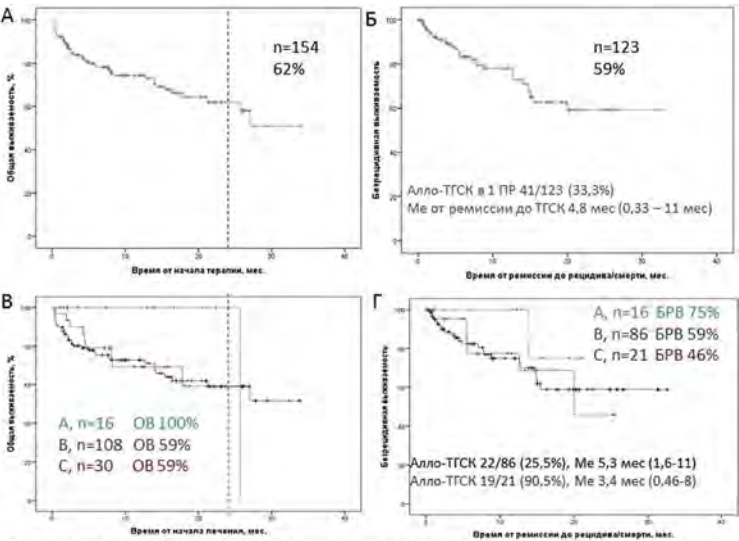


Рисунок 1. (А) Общая и (Б) безрецидивная выживаемость всех больных; (В) общая и (Г) безрецидивная выживаемость больных из групп А, В, С.

2-летняя ОВ для всей когорты составила 62%, БРВ — 59%. 2-летняя ОВ для гр. А — 100%, гр. В — 59%, гр. С — 59%. 2-летняя БРВ для гр. А — 75%, гр. В — 59%, гр. С — 46% (рис. 1). На данных сроках наблюдения среди рандомизированных мы не видим значимых отличий в результатах БРВ (рис. 2).

Заключение. Первые результаты показали, что от достижения ПР до алло-ТГСК у большинства больных проходит достаточно длительное время — 4,8–6,6 мес. Пациентам из гр. С удавалось выполнять алло-ТГСК несколько раньше — 3,4 мес., с 2-летней БРВ 46%. Небольшие сроки наблюдения и недостаточная выборка больных в настоящее время не позволяет нам делать выводы о роли алло-ТГСК исследуемой когорты, набор больных в исследование продолжается.

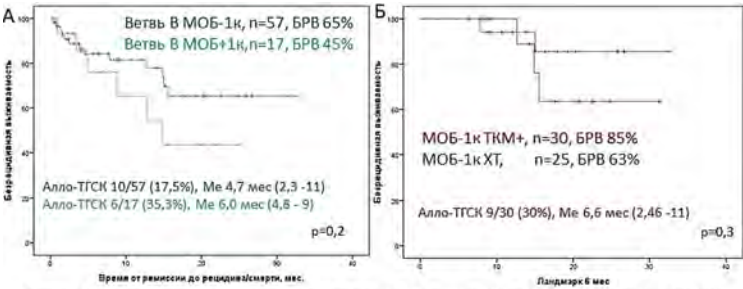


Рисунок 2. (А) Безрецидивная выживаемость больных группы В в ремиссии после 1 курса в зависимости от МОБ статуса, (Б) безрецидивная выживаемость рандомизированной когорты МОБ-негативных больных, проживших 6 месяцев (Ландмарк)

Макарик Т. В.¹, Никулина Е. Е.¹, Треглазова С. А.¹, Бидерман Б. В.¹, Анисимов М. К.², Чернова Н. Г.², Дризе Н. И.¹, Судариков А. Б.¹

ГЕРМИНАЛЬНАЯ МУТАЦИЯ ГЕНА CALR У ПАЦИЕНТА С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка»

Введение. Мутации в генах *JAK2*, *MPL* и *CALR*, имеют важное значение в диагностике, мониторинге и лечении пациентов с хроническими миелопролиферативными новообразованиями (МПН). Сообщается об обнаружении дополнительных мутаций в генах *CALR* и *MPL* в редких случаях *JAK2* позитивных МПН, однако их диагностическая и прогностическая значимость не определена.

Цель работы. Исследование клинического случая с двойной мутацией в генах *JAK2* и *CALR*.

Материалы и методы. ДНК для исследования выделяли из крови, костного мозга, буккального эпителия или волосяных фолликулов. Мутацию *JAK2* V617F определяли с помощью набора реагентов «Синтол» (Россия). Делеции/вставки 9-го экзона гена *CALR* анализировали фрагментным анализом. Аллельную нагрузку (VAF) мутаций в ДНК из разных тканей определяли с помощью высокопроизводительного секвенирования (ВПС) на платформе Illumina MiSeq.

Результаты и обсуждения. Пациент К.А.Н. в возрасте 77 лет с диагнозом МПН/МДС РАИБ-2 с поражением плевры наблюдался в ММКЦ «Коммунарка». Иммунофенотип бластных клеток: CD13, CD34, CD117, CD33, CD4, CD38, HLA-DR. Кариотип: 46, XY, del(11)(q14-22)[5]/46, idem, del(7)(q21). При иммуногистохимическом исследовании клетки гранулоцитарного ряда экспрессируют МРО, CD15, мегакарициты декорированы CD31, миелобласты экспрессируют CD117. В ДНК клеток периферической крови обнаружены мутация V617F гена *JAK2* и делеция трёх нуклеотидов в 9-м экзоне гена *CALR* (p.K368del c.1102_1104del). Больной получил терапию гидроксикарбамидом, азацитидином (75 мг/м² × 7 дней), 3 курса малых доз цитарабина. Учитывая *JAK2*-позитивность предпринята попытка терапии руксолитинибом (15 мг в день) однако значимого эффекта не получено. Учитывая анемию 4 ст., тромбоцитопению 4 ст., нейтропению 4 ст., нарастание blastоза (24,6%) и отсутствие возможности проведения альтернативной противоопухолевой терапии пациенту присвоен паллиативный статус. Клинические данные пациента представлены в табл. 1. По данным ВПС аллельная нагрузка мутации *JAK2* V617F составила 57%; а мутации *CALR* p.K368del — 55%. Молекулярно-генетическое исследование образцов буккального эпителия и волосяных фолликулов данного пациента показало, что в отличие от мутации *JAK2* V617F, мутация *CALR* p.K368del является герминальной (табл. 2).

Заключение. Выявлена герминальная мутация *CALR* p.K368del у больного МПН/МДС РАИБ-2 с поражением плевры. В литературе описаны делеции, кратные 3-м нуклеотидам (без сдвига рамки считывания) в 9-м экзоне гена *CALR*, определяемые при различных патологиях (в том числе МПН). Эти мутации, не приводящие к экспрессии укороченного белка *CALR*, тем не менее, согласно моделированию пространственной структуры мутантного белка, могут существенно менять его свойства. Терапия руксолитинибом в описанном случае не имела успеха, что может косвенно указывать на значимость мутации *CALR* p.K368del для патогенеза МПН. Однако для доказательства вероятной патогенности делеций гена *CALR* без сдвига рамки необходимы дальнейшие исследования. Следует признать, что обнаружение при МПН мутаций с VAF близкой к 50% является основанием для подозрения на герминальный статус мутаций и проведения подтверждающего исследования на образцах некровотворных тканей.

Таблица 1. Клинические данные пациента К.А.Н.

Показатель	Результат	Единицы измерения	Референсные значения
Гемоглобин	66	г/л	130–160
Эритроциты	2,2	10 ¹² /л	4,50–5,90
Тромбоциты	44	10 ⁹ /л	180,0–320,0
Лейкоциты	262	10 ⁹ /л	4,23–9,00
Бласты	28	%	0,0–0,0
Миелоциты	6	%	0,0–0,0
Метамиелоциты	2	%	0,0–0,0
Палочкоядерные (n)	5	%	1,0–6,0
Сегментоядерные (n)	44	%	47,0–72,0
Лимфоциты	7	%	19,0–37,0
Эозинофилы	2	%	0,5–5,0
Моноциты	6	%	3,0–11,0

Таблица 2. Аллельная нагрузка мутаций *JAK2* V617F и *CALR* p.K368del.

Мутация	Кровь	Костный мозг	Буккальный эпителий	Фолликулы волос
<i>JAK2</i> V617F	57%	57%	Не определяется	Не определяется
<i>CALR</i> p.K368del	51%	55%	55%	61%

Мангасарова Я. К., Никулина Е. Е., Магомедова А. У., Марголин О. В., Абдурашидова Р. Р., Рисинская Н. В., Сударики А. Б., Звонков Е. Е.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТОКОЛА Pola-R-CHP У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ДВКЛ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Медиана возраста пациентов на момент диагностики диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) составляет 60 лет, а в 1/3 случаев они старше 75 лет. Неудовлетворительные результаты стандартных протоколов и невозможность проведения высокодозной терапии, учитывая возраст больных, требует поиска новых подходов в терапии, направленных на повышение эффективности и снижения токсичности. Эффективность терапии может быть повышена за счет интеграции современных моноклональных антител или таргетных препаратов. Так применение комбинация полутазумаба ведотина (антиCD79b-таргетный иммуноконъюгат) с R-CHP продемонстрировало снижение на 27% риска прогрессирования заболевания в сравнении с R-CHOP в исследовании POLARIX. Один из путей к снижению токсичности является уменьшения количества циклов химиотерапии, при раннем достижении молекулярного и клиникогематологического ответа.

Цель работы. Оценка эффективности и сроков достижения клинико-гематологической и молекулярной ремиссии на схеме полутазумаба ведотина в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (Pola-RCHP) у пожилых пациентов с ДВКЛ в 1 линии терапии.

Материалы и методы. В период с 2022 по 2023 г. в исследование включили 4 пациента с ДВКЛ. Медиана возраста больных составила 77 лет (73–78), муж — 2 и жен — 2. Все пациенты имели IV ст.

по Ann-Arbor и IPI 2–3. По одному случаю в клетках опухоли выявили del17p и патогенную mut-TP53 (p.Y220Y) согласно базе IARC и SESHAT. Для оценки полноты ремиссии всем больным выполнили ПЭТ-КТ (критерии ответа Лугано, 2014) и определили цоДНК плазмы исходно, после 2 и 4 циклов Pola-RCHP. Безопасность и переносимость лечения анализировали путем регистрации побочных явлений, тяжесть и тип которых определяли в соответствии с общими критериями нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE), версия 5.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 6 (2–19) месяцев. После 2 курсов Pola-R-CHP у всех пациентов достигли ПЭТ-негативность и в 3/4 случаев элиминацию цоДНК плазмы. Персистенция цоДНК сохранялась у 1 больной с mut-TP53. После 4 курсов ХТ у всех сохранялась клинико-гематологическая ремиссия. НЯ 3–4 ст. констатировали в 2/4 случаев, НЯ 5 ст. — 0. НЯ ведущих к отмене препаратов не наблюдали.

Заключение. Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую эффективность протокола Pola-RCHP у пожилых больных ДВКЛ с управляемым профилем токсичности. У всех пациентов после 2 циклов ХТ достигли клинико-гематологическую ремиссию, что позволило уменьшить количество циклов Pola-RCHP до 4. Роль персистенции цоДНК на момент завершения лечения предстоит оценить.

Минаева Н. В., Зорина Н. А., Хоробрых М. Н., Лагунова М. В., Шерстнев Ф. С., Калинина Е. Н., Логинова М. А., Парамонов И. В.

УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ПРИ АКТИВАЦИИ НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК И КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУН «КНИИ ГПК ФМБА России»

Введение. В настоящее время отсутствуют стандартизированные требования к организации риск-менеджмента в системе здравоохранения, основу управления рисками составляют анализ причин уже произошедших инцидентов и проведение корректирующих мероприятий. Соблюдение тайминга выполнения аллогенной трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТКМ/ГСК) критически влияет на долгосрочные результаты лечения пациентов с гемобластозами. Длительное ожидание алло-ТКМ/ГСК значимо коррелирует с ухудшением 5-летней безрецидивной и общей выживаемости пациентов. Представляется перспективным внедрение проактивного подхода к управлению рисками при активации неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток и костного мозга.

Цель работы. Провести анализ потенциальных нежелательных событий при активации неродственных доноров с использованием метода анализа видов и последствий отказов (FMEA — Failure Mode and Effects Analysis).

Материалы и методы. Проанализированы результаты активации 2139 неродственных доноров из регистра ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России в период с 2013 по 2022 г. Группой специалистов-экспертов с помощью методики «мозгового штурма» и структурированного интервью установлены критические точки процесса, идентифицированы и проанализированы вероятные неблагоприятные события, оказывающие влияние на успех поиска и активации неродственных доноров и характеризующие качество наполнения регистра доноров

костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (КМ и ГСК). Используя методику выявления причин несоответствий «Пять почему», из множества возможных выделены «корневые» причины возникновения нежелательных событий.

Результаты и обсуждение. Для каждого нежелательного события произведен подсчет индекса RNP (приоритета риска) по шкале от 1 до 5 по таким параметрам, как частота возникновения (R), тяжесть последствий (N), вероятность обнаружения (P). Наивысшее число приоритета риска (более 55) получено для следующих нежелательных событий: наличие в регистре добровольцев, имеющих абсолютные противопоказания к донорству, нарушение/невозможность идентификации донора, нарушение маркировки биообразцов. Число приоритета риска менее 55, но имеющее высокие уровни серьезности последствий и вероятности возникновения, установлено для следующих нежелательных событий: отказ донора от донации, невозможность установления контакта с потенциальным донором КМ и ГСК. Варианты реагирования на потенциальные нежелательные события включали в себя разработку мероприятий, направленных на устранение источников, изменение вероятности или последствий рисков с учетом выявленных «корневых» причин.

Заключение. Разработанный алгоритм работы с нежелательными событиями может служить основой для создания системы управления рисками при осуществлении деятельности Федерального регистра доноров КМ и ГСК в Российской Федерации.

Моисеев И. С., Власова Ю. Ю., Морозова Е. В., Епифановская О. С., Афанасьева К. С., Бейнарович А. В., Жоголев Д. К., Канунников М. М., Рогачева Ю. А., Рудакова Т. А., Волков Н. П., Худайбердиев Ж. С., Мелибоев А. А., Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д.

КОМБИНАЦИЯ БЕНДАМУСТИНА И ЦИКЛОФОСФОМИДА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» ПРИ РЕФРАКТЕРНЫХ МИЕЛОИДНЫХ ОПУХОЛЯХ

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

Введение. Эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) в прогрессии заболевания при миелоидных опухолях, не отвечающих на химиотерапию и тар-

гетную терапию, крайне низкая. Наша группа недавно продемонстрировала усиление эффекта «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ) при замене циклофосфамида на бендамустин в схеме профилактики

реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) (Moiseev I.S. et al., ТСТ, 2021), но отмечалась значительная токсичность такого режима, поэтому для снижения токсичности мы провели пилотное одноцентровое исследование профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) комбинацией циклофосфида с бендамустином при рефрактерных миелоидных новообразованиях.

Цель работы. Оценить клиническую эффективность и безопасность нового режима профилактики РТПХ.

Материалы и методы. Завершено включение 50 пациентов (таблица 1) в проспективное исследование (NCT04943757). Критерии включения: миелоидные неоплазии, наличие донора, >5% клональных blastов на момент кондиционирования, рефрактерность по крайней мере к одному курсу индукционной терапии. Основные критерии исключения: отсутствие неконтролируемой инфекции и тяжелой сопутствующей патологии. Протокол включал назначение бендамустина 50 мг/кг/день в дни +3, +4, циклофосфида 25 мг/кг/день в дни +3,+4 (ПТБЦ), такролимуса 0,03 мг/кг с дня +5 по день +100 и микофенолата мофетил 30 мг/кг/сут в дни 5–35. Пациенты получили режим кондиционирования FB2 или FB3 в зависимости от соматического статуса. Исследование поддержано грантом РНФ № 23-15-00327.

Результаты и обсуждение. Кумулятивная частота приживления составила 86%. Только 1 пациент умер до оценки приживления. Медиана до восстановления лейкоцитов составила 18 дней (диапазон 2–35), тромбоцитов — 14 дней (диапазон 9–104). Ремиссия достигнута у 88% пациентов, у 76% — без минимальной остаточной болезни (МОБ). Общая выживаемость (ОВ) составила 33% (95%ДИ 19–48%), бессобытийная (БВ) — 21% (95%ДИ 10–35%). Безрецидивная летальность (БРЛ) составила 19% (95%ДИ 9–31%), кумулятивная частота рецидивов — 60% (95%ДИ 43–74%). Токсичность включала развитие СВЦ у 30% пациентов, включая 2 пациентов с СВЦ 4–5-й степени. Наиболее частота наблюдались проявления СВЦ со стороны печени (24% пациентов). Кумулятивная частота острой РТПХ 2–4 составила 20% (95%ДИ 10–33%), 3–4-й степени — 18% (95%ДИ 7–31%), хронической РТПХ средней и тяжелой степени 18% (95%ДИ 8–31%). РТПХ

2–4 наблюдалось преимущественно у пациентов с СВЦ 2–5-й степени (50% против 21%, $p=0,02$). Анализ субпопуляций лейкоцитов показал, что основным механизмом толерантности является экспансия PD-1L+ моноцитов с высоким содержанием CD8+ эффекторных клеток ($5,1\pm7,1\%$ от NC) и CD8+ эффекторных клеток памяти ($0,4\pm0,62\%$ от NC). Субанализ выживаемости показал, что только трансплантация от неродственного или гаплоидентичного донора ассоциированы с лучшей ОВ ($p=0,008$, Рисунок 1).

Заключение. Разработана перспективная платформа для лечения рефрактерных миелоидных неоплазий с приемлемой токсичностью. Трансплантация от родственного совместимого донора в данном исследовании имела значимо меньшую эффективность.

Таблица 1. Характеристика группы пациентов

Диагноз	N=50
Острый миелоидный лейкоз	37
Миелодиспластический синдром	9
Хронический миелолейкоз	4
Хронический миелолейкоз	1
Атипичный хронический миелолейкоз	1
Возраст, медиана (диапазон)	48 (18–69)
Индекс Карновского, медиана (диапазон)	80 (60–90)
Мужчины	34
Женщины	16
Родственный совместимый донор	10
Неродственный совместимый донор	26
Родственный гаплоидентичный донор	14
Кондиционирование без бусульфана	4
Кондиционирование FB2	33
Кондиционирование FB3	13
Антибактериальная терапия на момент АТГСК	20
Повторная АТГСК	4
Первичная рефрактерность	26
Вторичная рефрактерность	24
Комплексный кариотип	10
Мутации в генах высокого риска	22
Количество blastов на момент АТГСК, медиана (диапазон)	12% (5–86)

Мохаммад А., Дианов Д. В., Фефелова Е. И., Симонян Т. Р., Иванова Н. О., Боголюбова А. В.

ОПТИМИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ УНИВЕРСАЛЬНОГО ХИМЕРНОГО АНТИГЕННОГО РЕЦЕПТОРА (CAR) ДЛЯ НУЖД ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Универсальные CAR-T платформы разрабатываются с целью преодоления одного из ограничений классической CAR-T терапии — специфичности к одному антигену. Каждая платформа состоит из пула растворимых антиген-распознающих модулей и универсального рецептора, передающего сигнал внутрь клетки. Взаимодействие между рецептором и растворимым модулем обеспечивается системой адаптерных молекул. Благодаря таким платформам можно воздействовать на несколько антигенов опухоли с помощью клеток, несущих на своей поверхности один CAR, и нескольких растворимых модулей.

Цель работы. Получение и оптимизация универсальной CAR-T платформы на основе адаптерных лейциновых застёжек с улучшенными эффекторными свойствами и минимальной иммуногенностью.

Материалы и методы. Дизайн рецептора zipCAR и растворимого модуля zipFv был разработан in silico в программе Geneious. Конструкции клонировали в векторы pLAVE-pEI и pmCAG-2T с помощью сборки методом GoldenGate и проверяли методом секвенирования по Сэнгеру. Для наработки zipFv использовали клеточную линию Expi293F. Очистку zipFv осуществляли аффинной хроматографией с использованием Ni-сефарозы в качестве носителя. В качестве системы доставки конструкта zipCAR использовали лентивирусный вектор третьего поколения. Эффективность трансдукции и взаимодействия zipCAR с zipFv проверяли на репортерной T-клеточной линии Jurkat 76–TPR.

Результаты и обсуждение. Мы разработали универсальную платформу CAR, основанную на высокоаффинных взаимодействиях между парами лейциновых застёжек. Платформа состоит

из двух частей: универсального рецептора (zipCAR) и растворимого модуля (zipFv). zipCAR состоит из костимуляторного и сигнального внутриклеточных доменов, связанных через трансмембранный домен с внеклеточной лейциновой застёжкой Fos. ZipFv — это слитый белок, состоящий из одноцепочечного варибельного фрагмента (scFv) и лейциновой застёжки (JunD), взаимодействующей с zipCAR через Fos. Поскольку лейциновые застёжки являются частью транскрипционных факторов, они имеют низкую иммуногенность, что является преимуществом для потенциального использования zipCAR в клинической практике. В ходе работы мы сконструировали различные варианты zipCAR, исходя из опыта работы нашей лаборатории с анти-CD19 CAR-T-клетками. Мы рассмотрели варианты с двумя костимуляторными доменами: CD28 и 4-1BB. Параллельно была проведена оптимизация внеклеточной части zipCAR с использованием различных линкеров между JunD и трансмембранным доменом с целью улучшения взаимодействия между zipCAR и zipFv. В дальнейшем планируется изучение влияния внутриклеточных доменов на сигнальную и цитотоксическую активность универсальных CAR-T-клеток, а также создание на базе универсальной платформы CAR-T-клеток, несущих CAR с дополнительными функциональными внутриклеточными доменами.

Заключение. Разработанная универсальная платформа является многообещающей для использования в терапии злокачественных новообразований крови с перспективой создания на ее базе CAR-T-клеток новых поколений с улучшенными функциональными свойствами за счет модификации внутриклеточной структуры рецептора.

Мочкин Н. Е., Саржевский В. О., Протопопова Ю. В., Демина Е. А., Мельниченко В. Я., Богатырев В. С., Самойлова А. А., Мамедова А. А., Рукавицын А. А., Шорохов Н. С., Смирнова Е. Г., Банникова А. Е.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ КРОВЕТВОРНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ТЕРАПИИ PD-1-ИНГИБИТОРАМИ ПРИ РЕЦИДИВАХ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМАХ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»

Введение. Эффективность ингибиторов контрольных точек (PD-1-ингибиторов) высока при рецидивах и резистентном течении классической лимфомы Ходжкина (р/р кЛХ) (Cohen et al., 2018). Для химиорезистентных пациентов, традиционно не считавшихся кандидатами для высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток (ВХТ+ауто-ТКСК), терапия PD-1 ингибиторами перспективна и может стать «мостом» к консолидации ответа с помощью ВХТ+ауто-ТКСК. Имеющиеся сведения об эффективности и безопасности ВХТ+ауто-ТКСК после иммунотерапии являются обнадеживающими, однако объем данных ограничен (Merrymen et al., 2021).

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность ВХТ+аутоТКСК после терапии PD-1-ингибииторами у пациентов с р/р кЛХ.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены пациенты с кЛХ, которым в период с ноября 2018 по декабрь 2022 г. была выполнена ВХТ+аутоТКСК после терапии, включавшей PD-1-ингибиторы. Оценка эффективности иммунотерапии проводилась согласно критериям Lugano 2014 и LYRIC, оценка токсических эффектов — согласно критериям CTCAE 5.0. Для анализа общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) использовался метод Каплан — Майера.

Результаты и обсуждение. В анализ включены 59 пациентов. Возраст больных 20–55 лет (медиана 34). Медиана линий системной терапии до получения PD-1-ингибитора — 2 (диапазон, 1–7). Рефрактерными к 1 линии терапии, предшествующей лечению PD-1-ингибитором (первичная рефрактерность), были 30 пациентов (51%), к 2 последовательным линиям — 21 пациент (35,6%), к 3 и более — 11 пациентов (18,6%) и ко всем предшествующим линиям — 20 пациентов (34%). Терапия брентуксимаб ведотином (BV) была в анамнезе у 24 пациентов, рефрактерность к BV — у 14 пациентов. Перед ВХТ+ауто-ТКСК лечение PD-1-ингибитором в монорежиме получили 24 пациента, комбинацию PD-1-ингибитора с химиотерапией (ХТ) — 33 пациента, PD-1-ингибитор + ХТ — 3 пациента. Медиана циклов терапии с включением PD-1-ингибитора — 6 (1–52). Медиана времени от последнего введения PD-1-ингибитора до ВХТ+ауто-ТКСК — 84 дня (14–365). ПЭТ-статус перед аутоТКСК: полный ответ ($n=50$), частичный ответы ($n=6$), стабилизация ($n=1$), прогрессирование ($n=1$) и неопределенный ответ ($n=1$). В качестве режима

кондиционирования использованы протоколы ВеЕАС, ВеЕАМ и другие (43, 12 и 4 пациента соответственно). Характеристика приживления аутооттрансплантата и осложнений лечения представлены в табл. 1. Медиана наблюдения составила 29 месяцев. ОВ для всей когорты пациентов через 12, 24 и 36 месяцев составила 95, 92 и 89%, а ВБП — 81, 78 и 73%, соответственно (рис. 2 и 3). Факторы, достоверно влияющие на параметры ОВ и ВБП, не выявлены.

Заключение. Терапия PD-1-ингибиторами с последующей ВХТ+ауто-ТКСК демонстрирует отличные результаты при рецидивах и рефрактерных формах классической лимфомы Ходжкина. При увеличении медианы наблюдения отмечается сохранение продолжительности ответов. Профиль токсичности соответствует данным о безопасности ВХТ+аутоТКСК без предшествующего лечения PD-1-ингибиторами (Моккин Н.Е., 2017).

Таблица. Характеристика приживления аутооттрансплантата и осложнений лечения

Показатель	Результат
Медиана содержания CD34 ⁺ в трансплантате, $\times 10^6$ /кг (интервал)	2,9 [1,6–14,5]
Медиана времени до достижения уровня нейтрофилов $>0,5 \times 10^9$ /л, дни (интервал)	10 [9–26]
Медиана времени до достижения уровня тромбоцитов $>20 \times 10^9$ /л, дни (интервал)	13 [7–43]
Анемия 2-й степени по CTCAE 5.0, число пациентов (%)	25 [42,4]
Анемия 3-й степени по CTCAE 5.0, число пациентов (%)	27 [45,8]
Документированная инфекция, число пациентов (%)	24 [40,7]
· Клостридиальный колит, число пациентов (%)	7 [11,9]
Нейтропеническая лихорадка, число пациентов (%)	46 [78]
Мукозит 3–4-й степени по CTCAE 5.0, число пациентов (%)	3 [5,1]
Энтеропатия 3–4-й степени по CTCAE 5.0, число пациентов (%)	7 [11,9]
Негематологическая токсичность, число пациентов (%)	18 [30,5]
· Синдром приживления, число пациентов (%)	9 [15,3]
· Аутоиммунный миокардит 4–5-й степени по CTCAE 5.0, число пациентов (%)	3 [5]
· Аутоиммунный пневмонит 5-й степени по CTCAE 5.0, число пациентов (%)	1 [1,7]
Медиана времени применения в/в антибиотиков, дни (интервал)	8 [0–23]
Медиана времени применения Г-КСФ, дни (интервал)	9 [0–26]
ПЭГ-Г-КСФ, число пациентов (%)	9 [15,3]
Медиана трансфузий тромбоконцентрата, число доз (интервал)	2 [1–31]
Медиана трансфузий эритроцитарной взвеси, число доз (интервал)	0 [0–15]
Медиана длительности госпитализации, дни (интервал)	24 [14–72]
Смертность в течение 100 дней после ТКСК, число пациентов (%)	2 [3,4]

Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с р/р кЛХ ($n=59$), получавших лечение PD-1-ингибиторами с последующей ВХТ+аутоТКСК

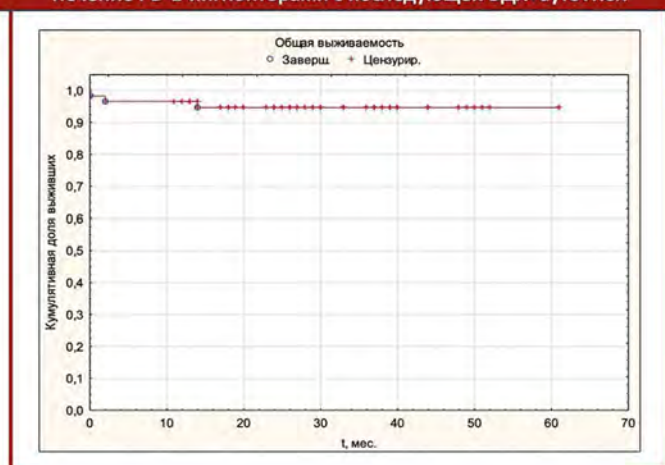
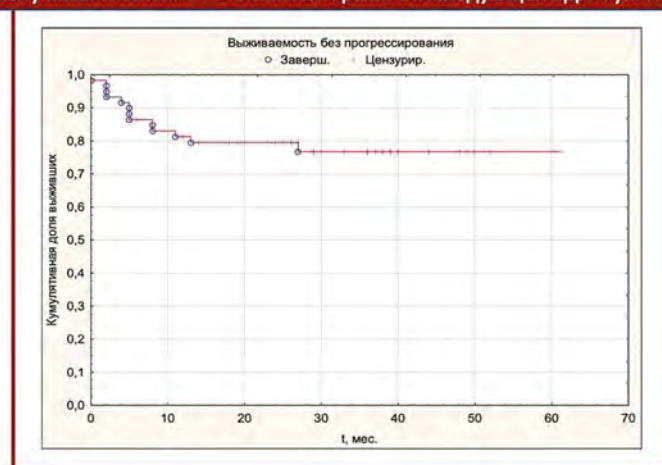


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов с р/р кЛХ ($n=59$), получавших лечение PD-1-ингибиторами с последующей ВХТ+аутоТКСК



Наумова К. В., Миронова Т. П., Давыдкин И. Л., Чибашова А. В., Самойлова Е. В.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СО СТОРОНЫ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПРИ ПРИЕМЕ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Введение. Ингибиторы BCR-ABL тирозинкиназы (ИТК), используемые для лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ), значительно улучшают прогноз заболевания. Однако, ИТК могут способствовать развитию различных сердечно-сосудистых нежелательных явлений. Эхокардиография (эхоКГ) является наиболее часто используемым неинвазивным методом для оценки функции миокарда из-за его уникальной возможности предоставлять изображение сердца в реальном времени, доступности и хорошей переносимости. Для некоторых параметров (фракция выброса (ФВ), размер левого желудочка, объем левого предсердия) накоплено достаточно данных, связывающих сердечно-сосудистый риск и размеры камер сердца. Интересным представляется определение изменений, выявленных при эхоКГ у пациентов с ХМЛ, получающих терапию ИТК.

Цель работы. Изучить особенности изменений со стороны миокарда у больных ХМЛ при приеме ИТК I и II поколений.

Материалы и методы. На базе клиники и кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России (г. Самара) и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) обследовано 124 больных ХМЛ в возрасте от 30 до 50 лет, принимающих ИТК более 6 месяцев. В 1-ю группу ($n=27$) вошли пациенты, принимающие иматиниб в дозе 400 мг/сут., во 2-ю группу ($n=25$) — дазатиниб 100 мг/сут, в 3-ю группу ($n=26$) — нилотиниб 800 мг/сут, в группу сравнения ($n=25$) — пациенты, принимающие иматиниб в средней дозе 600 мг/сут., группу контроля составил 21 пациент

с впервые выявленным ХМЛ. Морфофункциональные показатели левых отделов сердца оценивали методом эхоКГ. Определяли количественные параметры кровотока: ФВ, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), относительную толщину стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ), ударный объем (УО), конечный систолический объем (КСО ЛЖ).

Результаты и обсуждение. Значения показателей ИММ ЛЖ, МЖП, ТЗС ЛЖ, КДР ЛЖ, ОТС ЛЖ и КСО ЛЖ в группах пациентов с ХМЛ достоверно не изменялись, что говорит об отсутствии процессов ремоделирования миокарда у пациентов при приеме ИТК I и II поколений. Значение ФВ и УО у пациентов с впервые выявленным ХМЛ и у пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб в различных дозах достоверно не отличались между собой. При приеме дазатиниба 100 мг/сут. значение ФВ составило $61,23 \pm 1,05\%$, что было достоверно ниже ($p < 0,001$), чем у впервые выявленных пациентов и группах приема иматиниба. Наибольшие отличия показателей ФВ и УО наблюдались у пациентов, принимающих нилотиниб, они были снижены до $59,43 \pm 1,15\%$ и $66,52 \pm 6,68$ мл соответственно и достоверно ($p < 0,01$) отличались от других сравниваемых групп.

Заключение. Таким образом, у пациентов с ХМЛ наблюдается кардиотоксичность при приеме ИТК II поколения, особенно нилотиниба 800 мг, выражающаяся в снижении ФВ и УО и отсутствие ремоделирования левых отделов сердца.

Никулина Е. Е.¹, Рисинская Н. В.¹, Габеева Н. Г.¹, Большаков И. В.¹, Смирнова С. Ю.¹, Сумцова О. В.², Мойсюк Я. Г.², Звонков Е. Е.¹, Сударикив А. Б.¹

ХАРАКТЕРИСТИКА ФРАГМЕНТОВ сцДНК ОПУХОЛЕВОЙ И НЕОПУХОЛЕВОЙ ПРИРОДЫ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Введение. Введение. В крови свободно циркулирующая ДНК (сцДНК) находится во фрагментированном состоянии. Длина фрагментов находится в диапазоне от 70 до 200 пар оснований. В отличие

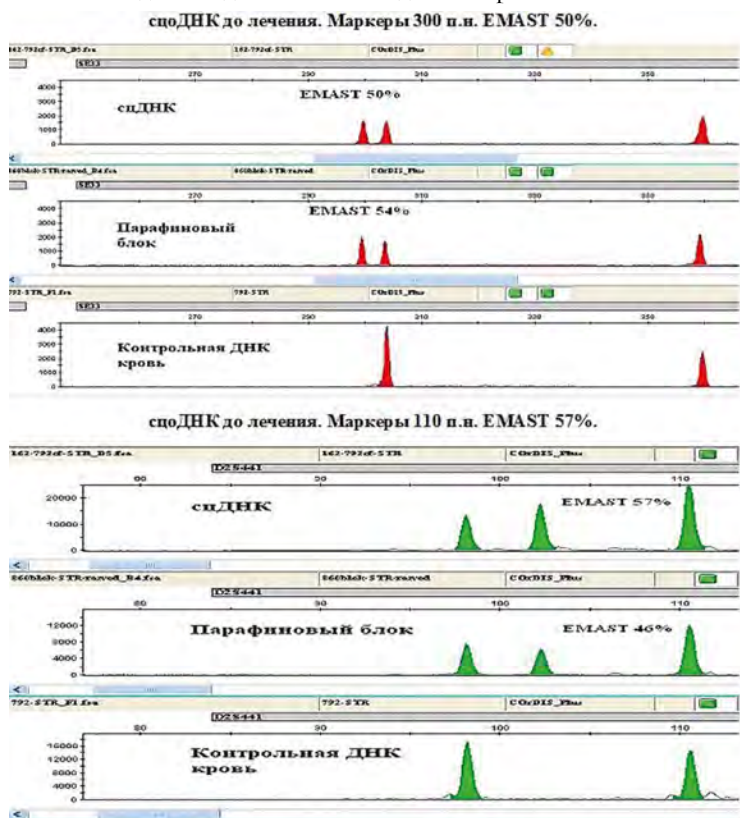


Рис. 1

от внеклеточной здоровой сцДНК, фрагменты свободно циркулирующей опухолевой ДНК (сцоДНК) характеризуются наличием генетических aberrаций. Для оценки специфичных изменений в сцоДНК важен «индекс» целостности фрагментов, определяемый как соотношение количества длинных фрагментов к более коротким, а также

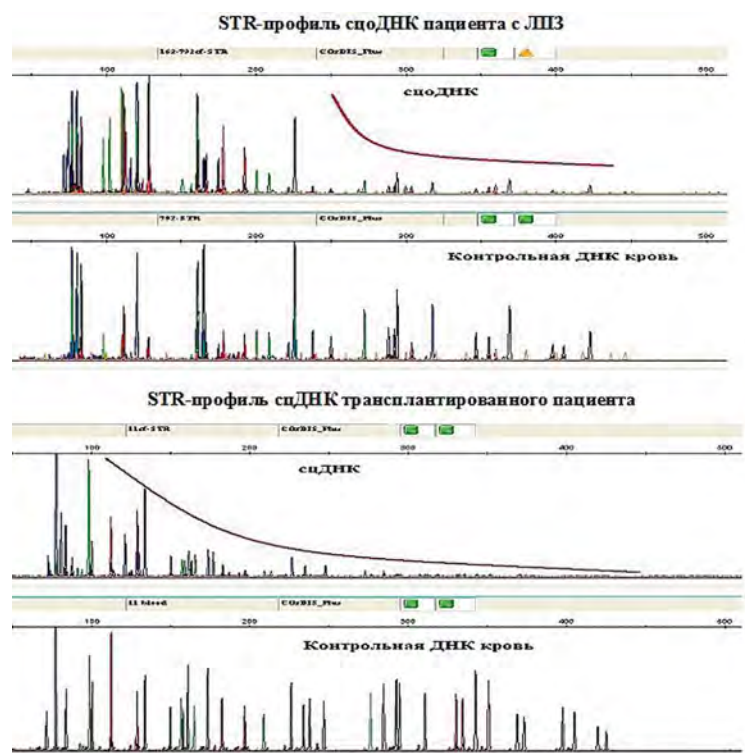


Рис. 2

наличие примеси геномной ДНК. Для мониторинга эффективности терапии большое значение имеет кинетика поступления и клиренса сцДНК, отслеживаемая по молекулярным маркерам, характерным для патологических и нормальных состояний. Здоровая сцДНК в плазме, отличающаяся множеством индивидуальных молекулярных маркеров, есть у пациентов после трансплантации печени.

Цель работы. Охарактеризовать фрагменты сцДНК у пациентов с ЛПЗ и сцДНК пациентов после трансплантации печени, методом фрагментного анализа. Сравнить длины фрагментов сцДНК пациентов после трансплантации и фрагментов сцДНК у пациентов с ЛПЗ.

Материалы и методы. В работу включены образцы 20 пациентов с ЛПЗ (ПМВКЛ, ДВККЛ) наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2022 — 2023 гг. и 44 образца от 35 пациентов хирургического отделения трансплантации печени ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Плазму получали из крови, центрифугируя трижды. СцДНК выделяли при помощи коммерческого набора QIAamp DNA (Qiagen, Германия). В качестве референса использовали ДНК, выделенную из осадка клеток крови. STR-профили оценивали в полимеразной цепной реакции (ПЦР) с праймерами к 19 тетрауклеотидным STR-маркерам и маркеру амелогенина, набор CoRDIS Plus (ООО «Гордиз», Россия). Фрагментный анализ выполняли на генетическом анализаторе «Нанофор-05» (ООО «Синтол», Россия). Флуоресценцию

амплификатов и их профиль анализировали в программном обеспечении GeneMapper (Applied Biosystems, США).

Результаты и обсуждение. У пациентов с ЛПЗ сцДНК совпадала с контрольной геномной ДНК в 9 случаях из 20, 11 образцов сцДНК совпадали с опухолевым профилем биоптата. В них выявлены aberrации (LOH и EMAST), на коротких и длинных фрагментах от D2S441 (80–130 пн) до SE33 (250–420 пн) с одинаковой аллельной нагрузкой. Это возможно при наличии в сцДНК фрагментов длиной больше, чем 450 п.н., так как в этом случае определяемые информативные маркеры присутствуют и на коротких фрагментах, и на длинных. В 33 из 44 образцов сцДНК из плазмы пациентов после трансплантации печени установлена примесь сцДНК донорского происхождения (дсцДНК) от 2 до 80%. При этом доля дсцДНК, определяемая по коротким STR-маркерам, выше, чем определяемая по длинным маркерам. Так, у пациента с массивным некрозом трансплантата доля дсцДНК от 74%, на маркерах длиной до 150 п.н. и уменьшается до 19% на маркерах длиной 300 п.н.

Заключение. Длина фрагментов сцДНК у пациентов с ЛПЗ и дсцДНК у пациентов после трансплантации печени различна. Фрагменты сцДНК неопухолевого происхождения преимущественно короче 200 п.н. У пациентов с ЛПЗ сцДНК представлена фрагментами не менее 450 п.н., что дает больше возможностей для мониторинга сцДНК в процессе терапии.

Новикова А. А., Фёдорова А. В., Хрульнова С. А., Сперанская Л. Л., Клясова Г. А.

ЭТИОЛОГИЯ ПЕРВОГО ЭПИЗОДА ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ И РАЗНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Инфекции кровотока (ИК) у больных с заболеваниями системы крови являются одним из наиболее тяжелых осложнений.

Цель работы. Изучить этиологию ИК у больных заболеваниями системы крови при разных вариантах противоопухолевой терапии и разных гематологических заболеваниях.

Материалы и методы. ИК были изучены у больных ФГБУ «НМИЦ гематологии» (01.01.22–30.09.23 г.). Кровь для микробиологического исследования брали при температуре $\geq 38^\circ$ в 2 флакона (аэробы/анаэробы, по 10 мл) и культивировали в автоматическом анализаторе. Идентификацию микроорганизмов проводили на масс-спектрометре (Bruker Daltonics, Германия), используя ускоренный метод (патент № 2750611 и 2739758 РФ) или из культуры. Для коагулазонегативных стафилококков (CoNS) и коринебактерий принимали во внимание их выделение из двух образцов. В исследование был включен первый эпизод ИК.

Результаты и обсуждение. Первый эпизод ИК был у 296 больных, было выделено 325 микроорганизмов (267 — в моноварианте,

29 — в сочетаниях). Среди 296 больных с ИК (м 153, ж 143; медиана возраста 45 лет (18–83 лет) преобладали больные острыми миелоидными лейкозами и миелодиспластическим синдромом (ОМЛ/МДС) — 97 (32,8%), далее следовали больные неходжкинскими лимфомами (НХЛ) — 70 (23,7%), множественной миеломой (ММ) — 46 (15,5%), острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) — 38 (12,8%) и другие — 45 (15,2%). Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) была выполнена 119 (40,2%) больным, из них аллогенная — 74 (25%), аутологичная — 45 (15,2%). Среди всех возбудителей преобладали грамотрицательные бактерии (55,4%), особенно у больных вне ТГСК (60,7%, $p=0,0171$), а после ауто-ТГСК было выявлено преобладание грамположительных бактерий (58,3%). Ведущую позицию занимали *Escherichia coli* (20,9%), далее следовали CoNS (14,8%) и *Klebsiella pneumoniae* (14,2%). Выявлены отличия в зависимости от противоопухолевого воздействия. Преобладание *E. coli* (24,6%) сохранялось для больных вне ТГСК, но 2-ю позицию занимали *K. pneumoniae* (16,2%), третью — CoNS (12%). Распределение основных возбудителей было следующим: при алло-ТГСК — CoNS (17,4%), *E. coli* (15,1%) и *Pseudomonas aeruginosa* (14%); при ауто-ТГСК — *Staphylococcus aureus* (22,9%), CoNS (20,8%) и *E. coli* (16,7%). Спектр возбудителей 1-го эпизода ИК представлен в таблице 1. При анализе спектра возбудителей ИК у больных без ТГСК при всех гематологических заболеваниях ведущую позицию занимали *E. coli* (19–38%), а при ММ — *E. coli* (25%) и *S. aureus* (25%). Основными микроорганизмами были: при ОМЛ/МДС и ОЛЛ — *E. coli* и *K. pneumoniae*; при НХЛ — *E. coli* и CoNS; при других диагнозах — *E. coli*, CoNS, *S. aureus* и *K. pneumoniae*, табл. 2.

Таблица 1. Спектр возбудителей 1-го эпизода ИК в зависимости от варианта противоопухолевой терапии

Микроорганизмы	Всего 325 n (%)	Вне ТГСК 191 n (%)	Алло-ТГСК 86 n (%)	Ауто-ТГСК 48 n (%)
Грамотрицательные бактерии	180 (55,4)	116 (60,7)	44 (51,2)	20 (41,7)
· Enterobacterales	135 (75)	90 (77,6)	30 (68,1)	15 (75)
· Неферментирующие бактерии	39 (21,7)	21 (18,1)	14 (16,3)	4 (20)
Грамположительные бактерии	143 (44)	73 (38,2)	42 (48,8)	28 (58,3)
<i>Candida spp</i>	2 (0,6)	2 (1,1)	0	0
Основные возбудители				
· <i>E. coli</i>	68 (20,9)	47 (24,6)	13 (15,1)	8 (16,7)
· CoNS	48 (14,8)	23 (12)	15 (17,4)	10 (20,8)
· <i>K. pneumoniae</i>	46 (14,2)	31 (16,2)	11 (12,8)	4 (8,3)
· <i>S. aureus</i> *	41 (12,6)	20 (10,6)	10 (11,6)	11 (22,9)
· <i>P. aeruginosa</i>	30 (9,2)	14 (7,9)	12 (14)	4 (8,3)
· <i>E. faecium</i> / <i>E. faecalis</i>	20/5 (7,7)	9/4 (6,8)	9/0 (10,5)	2/1 (6,3)
· Стрептококки группы viridans	16 (4,9)	11 (5,8)	5 (5,8)	0
Механизм резистентности				
Enterobacterales с продукцией БЛРС, всего	44/135 (32,6)	32/90 (35,6)	8/30 (26,7)	4/15 (26,7)
· <i>E. coli</i>	28/68 (41,2)	21/47 (44,7)	4/13 (30,8)	3/8 (37,5)
· <i>K. pneumoniae</i>	14/46 (30,4)	10/31 (32,3)	4/11 (36,4)	0
· Другие	2/44 (4,6)	1/32 (3,1)	0	1/4 (25)
Enterobacterales с продукцией карбапенемаз	22/135 (16,3)	16/90 (17,8)	2/30 (6,7)	4/15 (26,7)
· <i>K. pneumoniae</i>	16/22 (72,7)	12/16 (75)	1/2 (50)	3/4 (75)
· <i>E. coli</i>	6/22 (27,3)	4/16 (25)	1/2 (50)	1/4 (25)
<i>P. aeruginosa</i> с продукцией карбапенемаз	2/30 (6,7)	1/14 (7,1)	1/12 (8,3)	0/4
Ванкомицин-резистентный <i>E. faecium</i>	11/20 (55)	4/9 (44,4)	7/9 (77,8)	0/2

Примечание: * все штаммы чувствительны к оксацилину.

Таблица 2. Спектр возбудителей 1-го эпизода ИК у больных вне ТГСК в зависимости от гематологического диагноза

Микроорганизмы	ОМЛ/МДС Всего 62 n (%)	НХЛ Всего 58 n (%)	ОЛЛ Всего 26 n (%)	ММ Всего 12 n (%)	Другие Всего 33 n (%)
Грамотрицательные бактерии	40 (64,5)	33 (56,9)	18 (69,2)	6 (50)	19 (57,6)
· Enterobacterales	34 (85)	24 (72,7)	13 (72,2)	5 (83,3)	14 (73,7)
· Неферментирующие бактерии	5 (12,5)	8 (24,2)	4 (15,4)	0	4 (21,1)
Грамположительные бактерии	22 (35,5)	25 (43,1)	7 (27)	5 (41,7)	14 (42,4)
<i>Candida spp</i>	0	0	1 (3,8)	1 (8,3)	0
Основные возбудители					
· <i>E. coli</i>	18 (29)	11 (19)	8 (30,8)	3 (25)	7 (21,2)
· <i>K. pneumoniae</i>	12 (19,4)	8 (13,8)	4 (15,4)	2 (16,7)	5 (15,2)
· CoNS	5 (8)	9 (15,5)	0	2 (16,7)	7 (21,2)
· <i>S. aureus</i>	4 (6,5)	5 (8,6)	2 (7,7)	3 (25)	6 (18,2)
· <i>P. aeruginosa</i>	4 (6,5)	5 (8,6)	3 (11,5)	0	2 (6)
· <i>E. faecium</i> / <i>E. faecalis</i>	2/2 (6,5)	5/1 (10,3)	1/1 (7,7)	0	1/0 (3)
· Стрептококки группы viridans	6 (9,7)	3 (5,2)	2 (7,7)	0	0

Заключение. Спектр возбудителей 1-го эпизода ИК при разных вариантах противоопухолевой терапии и разных гематологических заболеваниях отличается. Ведущую позицию у больных вне ТГСК занимают *E. coli*, при алло-ТГСК — CoNS, при ауто-ТГСК — *S. aureus*

и *E. coli*. При гематологических заболеваниях вне ТГСК основными возбудителями являются: при ОМЛ/МДС и ОЛЛ — *E. coli* и *K. pneumoniae*, при ММ — *E. coli* и *S. aureus*, при НХЛ и других диагнозах — *E. coli* и CoNS.

Осипов А. А., Михайлова Е. А., Фидарова З. Т., Лучкин А. В., Обухова Т. Н., Галкина Н. Л., Луговская А. О., Галстян Г. М.,
Махиня С. А., Сабиров К. Р., Паровичникова Е. Н.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕЧЕНИЯ АНЕМИИ ФАНКОНИ С ТРИПЛИКАЦИЕЙ 3q26 НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Анемия Фанкони (АФ) является заболеванием из группы конституциональных аплазий костного мозга, протекающим с костномозговой недостаточностью и высокой частотой клональных осложнений, в том числе миелодиспластического синдрома (МДС) и острого миелоидного лейкоза, диагностируемым преимущественно в детстве (Me 7 лет). Однако, благодаря современным методам лечения, значительная часть больных доживает до взрослого возраста.

Цель работы. Провести анализ случая течения анемии Фанкони с трипликацией 3q26 на фоне беременности и послеродового периода.

Материалы и методы. Больная 18 лет, с диагнозом АФ наблюдалась совместно реаниматологами и гематологами с 16.09.23–05.10.23. Диагноз был установлен в возрасте 14 лет на основании персистирующей панцитопении, фенотипических особенностей (пигментация кожи по типу «кофе с молоком», гипоплазия тенара), гипоплазии костного мозга, положительного ДЭБ-теста. Проводилась гемотрансфузионная терапия. С 17 лет наблюдалась по поводу беременности, осложнившейся гестационным сахарным диабетом, гипертензией, а также было отмечено нарастание цитопенического синдрома. От прерывания беременности больная категорически отказалась. Родоразрешение выполнено на сроке 38 недель путем операции кесарева сечения, родился здоровый мальчик. Родовой и послеродовой периоды осложнились маточным кровотечением, эндометритом с формированием абсцесса малого таза, абдоминальным сепсисом, интерстициальной пневмонией, тромбоэмболией легочной артерии.

В тяжелом состоянии госпитализирована в отделение реанимации ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты и обсуждение. Было проведено комплексное обследование, по результатам которого выявлена глубокая тромбоцитопения ($7 \times 10^9/\text{л}$) и анемия (47 г/л), лейкоцитоз (максимально до $52,2 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофильным сдвигом (82,1%) на фоне течения септического шока. По данным цитологического и гистологического исследований выявлена гипоплазия костного мозга и признаки дизэритропоэза (>50%), дизганулоцитопоза (30–49%), дисмегакарицитопоза. ДЭБ-тест положительный. При стандартном кариотипировании выявлена трипликация 3q25–q28. При FISH подтверждена трипликация 3q26/EVI1 (73% ядер), инверсия/транслокация локуса EVI1 не обнаружена. Выявленные признаки миелодисплазии могут рассматриваться как проявление МДС, так и реактивных изменений на фоне воспалительного процесса. По данным литературы трипликация 3q26 при АФ может как предшествовать трансформации МДС, так и выявляться уже при его развитии. Несмотря на проводимую интенсивную противомикробную терапию, на 36-й день госпитализации больная скончалась от рефрактерного к терапии *K. pneumoniae/A. baumannii* септического шока и развития полиорганной недостаточности.

Заключение. Данный клинический случай показывает необходимость постоянного наблюдения гематологами больных врожденными аплазиями костного мозга не только в детском возрасте, но и во взрослом с целью своевременной диагностики тяжелых инфекционных осложнений и клональной эволюции.

Охота В. К., Кохно А. В., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Глинкина С. А., Бидерман Б. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЛЕНАЛИДОМИДОМ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Терапия леналидомидом у пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) демонстрирует высокую эффективность при наличии del(5q). Независимость от трансфузий эритроцитсодержащих компонентов донорской крови (ЭСКДК) достигается у 65–70% больных, цитогенетическая ремиссия у 35–40%. Предикторами неудачи терапии считаются зависимость от ЭСКДК, тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$, мутация в гене TP53. Оптимальная длительность лечения не определена.

Цель работы. Представить результаты наблюдения пациентов с МДС на терапии леналидомидом.

Материалы и методы. В НМИЦ гематологии наблюдалось 36 больных МДС в возрасте 57–67 (медиана (Me) 63) лет, из них мужчин 6, женщин 30. Распределение по вариантам МДС было следующее: МДС — 5q-22 (61%), МДС с мультиточечной дисплазией (МДС-МД) — 5 (14%), МДС с избытком бластов-1 (ИБ-1) — 9 (25%). Диагноз устанавливали на основании клинического анализа крови, цитологического, гистологического, цитогенетического, в т.ч. и методом FISH и молекулярно-генетического исследований костного мозга (КМ). Терапия леналидомидом проводилась в режиме 10 мг/сут 1–21 дни, орально, каждые 28 дней у 31 (86%) больного, у 5 (14%) в альтернативных режимах. Ответ на лечение оценивали после 2, 4, 6, 12 и 24-го курсов терапии.

Результаты и обсуждение. При исследовании кариотипа изолированная del(5q) выявлена у 20 (55%) пациентов, в сочетании с 1 другой абберацией — 8 (22%), с 2 — 1 (3%). У 9 (25%) больных del(5q) была определена методом FISH. Среди дополнительных аббераций

встречались +8, +21, del(20q), del(11q). Распределение больных по группам риска (IPSS-R) было: низкий риск — 9 (25%), промежуточный — 23 (64%), высокий — 4 (11%).

Зависимость от трансфузий ЭСКДК была у 31 (86%) пациента. В гемограмме: гемоглобин 54–73 (Me=60) г/л, тромбоциты—191–471 (Me=300) $\times 10^9/\text{л}$, лейкоциты—2,64,6 (Me=3,3) $\times 10^9/\text{л}$, абсолютное число нейтрофилов—1,2–2,3 (Me=1,5) $\times 10^9/\text{л}$. В миелограмме бластные клетки составили 1,2–5,1 (Me=2,8) %, эритроидный ряд 4,4–13 (Me=8,0) %. В трепанобиоптате КМ фиброз выявлен у 13 (36%) пациентов. Мутация TP53 обнаружена у 1 (14%) из 7 пациентов. Время от установления диагноза до начала терапии составило 34–185 (Me=77) дней. Длительность терапии леналидомидом была 2–12 (Me=6) курсов. Гематологический ответ (ГО) был получен у 31 (86%) больного, из них независимость от ЭСКДК достигнута у 29 (93%), в т.ч. у 8 из 9 (89%) пациентов МДС-ИБ-1, после 2–4 (Me=2) курса. Цитогенетический ответ (ЦГО) оценивали у 26 пациентов, и он был достигнут у 8 (31%) через 2–10 (Me=4) курсов. У 1 получен полный ЦГО в CD34⁺ клетках после 4-го курса. Прогрессия в МДС с ИБ-2 развилась у 5 (14%) больных через 177–803 (Me=356) дней от начала терапии и в острый миелоидный лейкоз у 1 (3%) через 193 дня. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток выполнена 2 (6%) пациенткам.

Заключение. Терапия леналидомидом у пациентов с МДС и del(5q) приводит к гематологическому ответу и независимости от ЭСКДК в 86% случаев. Леналидомид эффективен как при МДС с del(5q), так и при МДС с ИБ-1 и del(5q), и не увеличивает вероятность прогрессии в ОЛ.

Парамонова Е. В., Кичигина М. Ю., Тупицына Д. Н., Ключагина Ю. И., Шпирко В. О., Аракелян А. В., Трофимова О. П., Субботин А. С., Семенова А. А., Заводнова И. З., Тумян Г. С.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛОКАЛЬНЫМИ СТАДИЯМИ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУ МЗ РФ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Введение. Подходы к терапии больных с локальными, I–II стадиями кЛХ, формируются по результатам стратификации больных в группы риска и они существенно различаются. Авторитетные международные исследовательские группы используют различные параметры в качестве прогностических признаков и поразному формируют группы риска у этой категории больных. Все это создает определенные сложности в трактовке и сопоставлении результатов клинических исследований.

Цель работы. Определение оптимальной программы противопухолевой терапии у пациентов с III стадиями кЛХ, стратифицированных в прогностические группы с учетом различных факторов риска

Материалы и методы. В основу настоящего исследования положены клинические данные 125 пациентов с I–II стадиями впервые диагностированной кЛХ. Все пациенты получали лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2000 по 2022 г. Медиана возраста составила 29 лет, большинство женщины ($n=90$; 75%). Пациенты стратифицированы в 3 прогностические группы с учетом следующих факторов риска (ФР): В-симптомы; СОЭ; «Bulky»-средостение; число зон поражения; стадия «Е». В первую, благоприятную группу включены 22 (18%) пациента — стадия I-IIA без ФР; во вторую, группу с промежуточным прогнозом — 45 (36%) — стадия I-IIA/B, ≥ 3 зон поражения и/или СОЭ ≥ 30 мм/час при В-симптомах, либо СОЭ ≥ 50 мм/час при отсутствии таковых; третью, неблагоприятную группу, составили 58 (46%) больных — стадия I-IIA, «Bulky»-средостение и/или экстранодальные поражения (стадия «Е»). В первой группе пациенты

с В-симптомами отсутствовали, а в третьей — больные с симптомами интоксикации были исключены из анализа. Программы химиотерапии в группах риска различались. В первой группе — это 2–4 цикла ABVD, а в третьей — 6 циклов EACOPP-14. Во второй группе использовались и та и другая схемы. Именно у этой категории пациентов с промежуточным прогнозом программа лекарственной терапии претерпевала изменения с учетом результатов промежуточной ПЭТ2 и продолжалась в формате «деэскалации»: 2 цикла EACOPP-14 → ПЭТ2–негативный статус → 2 цикла AVD ($n=20$). Эта наиболее эффективная в настоящем исследовании модель не исключала возможность применения в группе промежуточного прогноза программ, предусматривающих либо 4 цикла только EACOPP-14 ($n=12$), либо 4–6 — только ABVD ($n=13$). Лучевая терапия после завершения лекарственного этапа проведена у 113 (91%) больных.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 46 месяцев. Лечение в целом оказалось высокоэффективным: 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 93%, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) — 99%. Рецидивы возникли у 8 больных, причем в 2-х случаях через 3 месяца после завершения лечения. В группе пациентов с промежуточным прогнозом, получивших лечение в формате: 2 цикла EACOPP-14 → ПЭТ2–негативный статус → 2 цикла AVD ($n=20$) — рецидивов не было.

Заключение. Стратификация пациентов в три группы прогноза позволяет определить наиболее оптимальную по объему, эффективности и профилю токсичности программу лечения больных с локальными стадиями кЛХ.

Петинати Н. А.¹, Садовская А. В.¹, Васильева А. Н.¹, Алешина О. А.¹, Арапиди Г. П.², Смирнов И. П.², Лагарькова М. А.², Дризе Н. И.², Паровичникова Е. Н.¹

ПРОТЕОМ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «ФНКЦ ФХМ им. Лопухина ФМБА»

Введение. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) костного мозга больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) отличаются от МСК здоровых доноров по функциональным свойствам, экспрессии поверхностных маркеров и паттерну транскрипции генов.

Цель работы. Целью данной работы было исследование белкового состава (протеома) МСК больных ОМЛ в дебюте и ремиссии заболевания.

Материалы и методы. Исследовали протеом МСК, выделенных из костного мозга 3 больных ОМЛ в дебюте и ремиссии заболевания. Контрольную группу составили МСК 3 здоровых доноров соответствующего возраста. МСК выделяли и культивировали стандартным способом. Белки выделяли из осадка клеток, хранящихся при температуре -70 °C, стандартным способом для последующего анализа LC-MS/MS на масс-спектрометре Orbitrap Q Exactive HF-X.

Результаты и обсуждение. Было проанализировано 4062 белка. Из них 813 не обнаруживались в МСК доноров, но определялись в МСК больных ОМЛ. 328 белков, выявленных у доноров, не определялись в протеоме МСК больных ОМЛ. В МСК больных ОМЛ в дебюте заболевания почти в 2 раза больше белков главного комплекса гистосовместимости I класса, чем в МСК здоровых доноров. При достижении ремиссии количество этих белков снижается, но не достигает уровня доноров. В МСК больных значительно повышено количество белков PDGFR α и PDGFR β . При достижении ремиссии их количество уменьшается, но продолжает оставаться выше, чем в донорских клетках. В дебюте ОМЛ в МСК больше белков STAT1, STAT2, STAT3 и STAT6, чем в контрольных донорских клетках. Все

вышеперечисленные изменения свидетельствуют об активации МСК в дебюте ОМЛ. В МСК больных существенно снижено количество ITFG1, что свидетельствует о снижении иммуномодулирующей функции этих клеток. Также в МСК ОМЛ в дебюте заболевания снижено количество белка TGF β 1 как свободного, так и входящего в состав большого латентного комплекса, что указывает на снижение способности МСК при ОМЛ удерживать стволовые кроветворные клетки в состоянии покоя. Снижение представленности различных субъединиц цитохром С-оксидазы в МСК пациентов с ОМЛ говорит о нарушении метаболических процессов в этих клетках. У больных в дебюте заболевания существенно снижено количество виментина, играющего важную роль в закреплении органелл и поддержании их положения в цитозоле клеток. Виментин, основной компонент семейства белков промежуточных филаментов, повсеместно экспрессируется в нормальных МСК. Он поддерживает клеточную целостность и обеспечивает устойчивость к стрессу. Снижение представленности этого белка в МСК больных ОМЛ и невозможность ее при достижении ремиссии указывает на нарушение функций этих клеток, непосредственно участвующих в поддержании нормального кроветворения.

Заключение. Сравнительный анализ белкового состава МСК продемонстрировал функциональные патологические изменения в МСК из костного мозга больных ОМЛ. Дальнейшие исследования могут сформировать предпосылки для восстановления этих клеток в организме с помощью терапевтических препаратов. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22–15–00018, <https://rscf.ru/project/22–15–00018/>).

Познякова Ю. М., Пшеничникова О. С., Мишина О. С., Чернецкая Д. М., Толмачева А. О., Пустовая Е. И., Яковлева Е. В., Меликян А. Л., Зогуля Н. И., Сурин В. Л.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является наиболее распространенной причиной тромбоцитопении. Однако для надежного установления такого диагноза следует исключить другие возможные причины тромбоцитопении, например наследственные нарушения тромбопоэза. Наследственные тромбоцитопении представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которые приводят к вариабельному клиническому фенотипу, варьирующемуся от бессимптомного течения до тяжелого спонтанного кровотечения.

Цель работы. Целью нашей работы было выявление наиболее часто встречающихся наследственных тромбоцитопений в российской популяции.

Материалы и методы. Для данной работы были отобраны пациенты, удовлетворяющие одному из следующих критериев: 1) пациенты поступили с подозрением на конкретный тип наследственной тромбоцитопении 2) дебют тромбоцитопении в детстве 3) тромбоцитопения отмечается в семейном анамнезе 4) присутствуют аномалии тромбоцитов. Пациенты с подозрением на конкретный тип тромбоцитопатии были исследованы с использованием секвенирования по Сэнгеру, остальные были направлены на таргетное секвенирование и полноэкзомное секвенирование.

Результаты и обсуждение. После анализа данных было выявлено, что наиболее часто встречаются МУН9-ассоциированные заболевания (7 человек), тромбастения Гланцмана (5 человек) и Синдром Бернара — Сулье (3 человека), остальные варианты тромбоцитопатий встретились единично. У семи неродственных пациентов (у шести из них был входящий диагноз «МУН9-ассоциированные

заболевания») мы обнаружили три известных патогенных варианта: p.Arg702His (N=1), p.Arg1165Cys (N=3) и p.Glu1841Lys (N=3). Все они располагались в так называемых «горячих точках», ранее описанных для мировой популяции. У трех неродственных пациентов (из них у двоих был входящий диагноз «синдром Бернара-Сулье») встретилась делеция двух нуклеотидов p.Tyr534CysfsTer82 (c.1601_1602del) в гене GP1BA в гомозиготном (1 пациент) и гетерозиготном (2 пациента) состоянии. У пяти неродственных пациентов были обнаружены патогенные варианты в генах ITGA2B (p.Leu604ProfsTer7 (c.1810incC)), p.Gln778Pro и p.Val455ProfsTer2 (c.1363delG)), ITGB3 (p.Asp749Asn) и RASGRP (p.Gly248Arg). Все варианты встретились единично. Стоит отметить, что со входящим диагнозом «тромбастения Гланцмана» в лабораторию поступило 7 человек и из них лишь у 4 диагноз был подтвержден результатом генетического исследования. Несмотря на небольшую выборку пациентов с данными заболеваниями, можно заметить, что для МУН9-ассоциированных заболеваний и синдрома Бернара — Сулье наблюдаются соответствующие «хот-споты», с которых следует начинать молекулярные исследования для оптимизации процесса верификации диагноза. В то же время у пациентов с тромбастенией Гланцмана наблюдается разрозненная локализация патогенных вариантов по трем генам, ассоциированным с данным заболеванием.

Заключение. МУН9-ассоциированные заболевания, тромбастения Гланцмана и синдром Бернара — Сулье являются одними из наиболее частых причин тромбоцитопений. Генетическое тестирование позволяет провести точную дифференциацию заболеваний и способствует назначению соответствующей терапии.

Поляков Ю. Ю.¹, Барях Е. А.¹, Мисюрин Е. Н.¹, Желнова Е. И.¹, Яцков К. В.¹, Мингалимов М. А.¹, Толстых Т. Н.¹, Чуднова Т. С.¹, Иванова Д. Д.¹, Конева А. И.¹, Абуева А. У.², Головкина А. Н.³, Кочнева О. Л.¹, Зотина Е. Н.¹, Гаглоева Д. Э.¹, Лысенко М. А.¹

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И ФАКТОРЫ РИСКА ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ, СОПРЯЖЕННОЙ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; г. Москва, ²Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, ³ФГБУ «ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России»

Введение. Коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, ставит перед гематологами новые вызовы, подчеркивая уязвимость пациентов из группы злокачественных гематологических новообразований, в частности пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ).

Цель работы. Выявление факторов риска внутригоспитальной летальности для пациентов с ДВКЛ сопряженной с COVID-19.

Материалы и методы. С апреля 2020 по декабрь 2022 г. на базе гематологической службы городской клинической больницы №52 г. Москва (ГКБ №52 ДЗМ) наблюдались 112 пациентов (возраст ≥18

лет) с ДВКЛ в сочетании с COVID-19. Для определения факторов риска внутригоспитальной летальности выполнен многофакторный (логистическая регрессия) статистический анализ. Конечной точкой исследования являлась бинарная переменная — жизненный статус больного (выписан живым или летальный исход).

Результаты и обсуждение. В ретроспективный анализ включено 58 мужчин, 54 женщины, из которых 24 имели летальный исход. В однофакторном анализе статистически значимыми на период госпитализации были: статус гематологического заболевания (прогрессия/рецидив) ПЦР-положительный результат, С-РБ более 6 мг/л, уровень тромбоцитов менее 100 тыс/мкг, гемоглобина менее 120 г/л, альбумина менее 35 г/л, ЛДГ выше 248 ЕД/л, D-димер более 500 нг/мл и степень поражения ткани легких по данным КТ более 50% (КТ

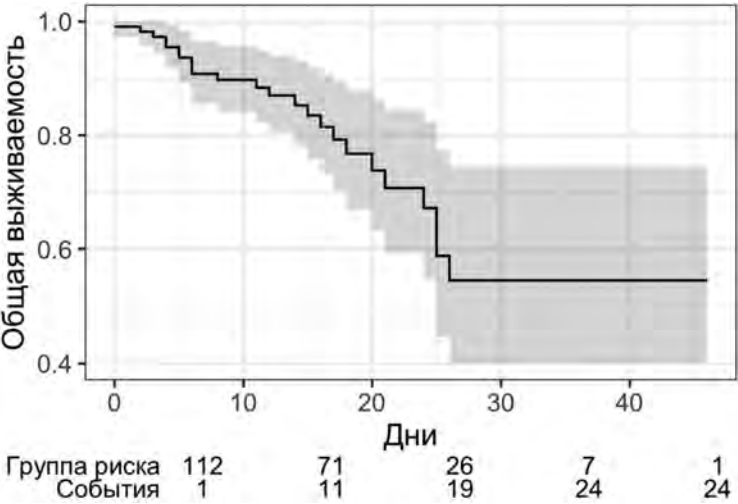


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов представленной когорты

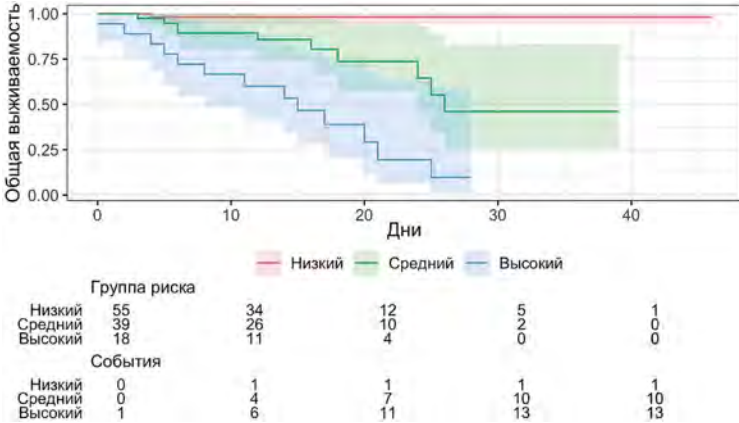


Рис. 2. Общая выживаемость прогностической модели

2-й степени и более), ДН 2-й степени и более. Финальная модель построена путем минимизации информационного критерия Акаике. В рассматриваемой когорте 24 пациента (21,4% от общего числа) имели летальный исход в период госпитализации, медиана которой составила 13 дней (разброс 1–46 дней). Согласно нашей стратегии построения прогностической модели, на начальном этапе показатели, различающиеся между исследуемыми группами на уровне $p < 0,25$. Далее, среди лишь этих показателей был рассчитан оценка важности признаков для 1000 бутстрэп перестановок с повторениями. Итоговая модель выживаемости включала показатели, вошедшие в более чем 70% моделей, а именно показатели альбумина, статус гематологического заболевания (рецидив/прогрессия), ДН 2 и результаты положительного ПЦР теста. Финальный показатель

представляет собой сумму этих показателей и, следовательно, риск летального исхода пациента характеризуется величиной от 0 до 4. Для удобства шкала оценки риска летального исхода от 0 до 4 была далее категоризирована на уровни «низкая» (0–1), «средняя» (2) и «высокая» (3–4). Отношение рисков при сравнении средней и низкой групп риска равняется $HR=2,55$ (95%ДИ 1,63–100,1, $p=0,015$), а при сравнении низкой и высокой — $HR=3,81$ (95%ДИ 5,87–344,3, $p<0,001$).

Заключение. Факторами неблагоприятного прогноза внутригоспитальной летальности для пациентов с ДВКЛ сопряженной с COVID-19, вызванной SARS-CoV-2 на момент госпитализации в стационар стали: альбумин менее 35 г/л, статус гематологического заболевания (рецидив/прогрессия), ДН 2 и положительный ПЦР тест.

Попова М. О.¹, Чекалов А. М.¹, Рогачева Ю. А.¹, Цыганков И. В.¹, Зюзгин И. С.², Валченков С. А.², Зверькова А. А.², Успенская О. С.³, Ружинская О. С.³, Рябчикова В. В.⁴, Лепик К. В.¹, Федоровна Л. В.¹, Байков В. В.¹, Михайлова Н. Б.¹, Кулагин А. Д.¹

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ЛИМФОМой: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ²НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, ³ЛОКБ, ⁴ГБ № 31

Введение. Несмотря на широкое применение антиретровирусной терапии (АРВТ), инфекция, обусловленная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) связана с увеличением заболеваемости неходжкинской лимфомой (НХЛ) и лимфомой Ходжкина (ЛХ). Одновременно трансплантация аутологичных стволовых клеток (ауто-ТГСК) становится реальным подходом к спасению или консолидации пациентов с ВИЧ-ассоциированной лимфомой. Однако количество проспективных многоцентровых исследований методом «случай-контроль», подтверждающих безопасность и эффективность ТГСК при ВИЧ-ассоциированных лимфомах, ограничено.

Цель работы. Визуализировать безопасность и эффективность ауто-ТГСК у пациентов с ВИЧ-ассоциированной лимфомой по сравнению с пациентами без ВИЧ в проспективном исследовании.

Материалы и методы. В проспективное исследование методом «случай-контроль» были включены 115 пациентов, которым выполнена ауто-ТГСК. В период с 2016 г. по 2022 г. в четырех центрах ТКМ в Санкт-Петербурге было выполнено 23 ауто-ТГСК пациентам с ВИЧ-ассоциированной лимфомой (основная группа, $n=23$). В контрольную группу вошли 92 неВИЧ-инфицированных пациента ($n=92$, 1:4) из центров участников. Характеристики пациентов, заболевания и лечения представлены в таблице 1. На момент ТГСК в основной группе вирусная нагрузка ВИЧ была неопределяемой; медианное количество CD4+ клеток составило 471,5 (210–715) клеток/мкл; все пациенты получали АРВТ. Медиана времени наблюдения составила 19,5 (0,1–80) месяцев. Первичными конечными точками были общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и время до прогрессирования (ВДП) через 2 года после ауто-ТГСК. Вторичными конечными точками были время восстановления гемопоэза и летальность, не связанная с рецидивом (ЛНР).

Результаты и обсуждение. ОВ за 2 года ($n=115$) составила 93%: 91,3% в основной группе, 93,5% — в контрольной группе, и достоверно не различалась между группами ($p=0,713$). ВБП в течение 2х лет в основной группе составила 78,3% и не отличалась от контрольной группы 75% ($p=0,850$). ВДП в течение 2х лет составила в основной группе 13%, в контрольной группе — 18,5% ($p=0,624$). Медиана времени восстановления лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов составила Д+14 (10–25), Д+16 (10–30), Д+15 (7–31) соответственно в основной группе и Д+12 (8–22), Д+13 (8–23), Д+13 (4–31) в контрольной группе. Восстановление нейтрофилов было статистически значимо медленнее в основной группе (лог-ранг $p=0,033$; U-критерий Манна — Уитни $p=0,018$). ЛНР в течение 2 лет составила в основной группе 8,7%, в контрольной группе — 6,5% ($p=0,673$).

Заключение. Двухлетняя общая выживаемость у больных ВИЧ-ассоциированной лимфомой составила 91,3%, ВБП — 78,3%, ВДП — 13%, ЛНР — 8,7% и не отличалась от контрольной группы. Восстановление нейтрофилов после ТГСК было значимо медленнее в группе исследования. Данные проспективного многоцентрового

исследования «случай-контроль» предоставляют дополнительные свидетельства того, что ауто-ТГСК является безопасным и эффективным подходом для пациентов с ВИЧ-ассоциированной лимфомой.

Таблица 1. Характеристики пациентов, заболевания и лечения

Показатели	Группа исследования (ВИЧ)	Группа контроля (неВИЧ)	P
	n	n	
Пациенты (n=115)	23	92	
Медиана возраста	41 (31–57)	41 (19–65)	NS
Мужской пол	18 (78%)	58 (63%)	0,168
Диагноз			
Неходжкинская лимфома	15 (65%)	52 (56,5%)	0,450
ДБКЛ / ПМБЛ / ВКЛВСЗ	7 (47%)	43 (83%)	0,05
Плазмобластная	4 (27%)	0	<0,001
Беркитта/Беркиттоподобная	2 (13%)	1 (2%)	0,06
Периферическая Т-клеточная	1 (6,5%)	4 (7,5%)	0,895
Первичная лимфома ЦНС	1 (6,5%)	4 (7,5%)	0,895
Лимфома Ходжкина	8 (35%)	40 (43,5%)	0,450
Смешанно-клеточная	5 (62,5%)	14 (35%)	0,147
Нодулярный склероз	3 (37,5%)	26 (65%)	0,147
Стадия на момент диагностики			
II	3 (13%)	22 (24%)	0,259
III	6 (26%)	18 (19,5%)	0,429
IV	14 (61%)	52 (56,5%)	0,707
Поражение костного мозга	5 (22%)	10 (10,8%)	0,167
Лечение до ауто-ТГСК			
Медиана линий ПХТ	2 (1–5)	2 (1–5)	NS
Лучевая терапия	3 (13%)	18 (19,5%)	0,470
Статус заболевания на момент ауто-ТГСК			
Полный ответ (ПО)	17 (74%)	57 (62%)	0,285
Частичный ответ (ЧО)	6 (26%)	35 (38%)	0,285
Режим кондиционирования ауто-ТГСК			
BEAM	3 (13%)	17 (18,5%)	0,539
BeEAM (Be — bendamustine)	17 (74%)	67 (72,8%)	0,671
BuCy	1 (4,3%)	2 (2,2%)	0,559
LEED (Mel, Cy, etoposide, dexamethasone)	2 (8,7%)	6 (6,5%)	0,714
кондиционирование +Rituximab	6 (26%)	22 (24%)	0,828
кондиционирование +Nivolumab	0	2 (2,1%)	0,476
Редукция этопозида	14 (61%)	19 (20,6%)	<0,001
Медиана CD34+ клеток 10 ⁶ /кг веса	3,79 (2,7–26,0)	6,85 (1,46–49,8)	NS
Время от диагноза до ауто-ТГСК (мес)	19,8 (9–71)	9 (7–73)	NS
Медиана времени наблюдения после ТГСК	24,7 (0,1–79)	17,7 (0,4–80)	NS

Ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ДБКЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ПМБЛ — первичная медиастенальная В-клеточная лимфома, ВКЛВСЗ — В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, ПХТ — противоопухолевая химиотерапия, ПО — полный ответ, ЧО — частичный ответ, NS — не значимо.

Поспелова Т. И.¹, Скворцова Н. В.¹, Нечунаева И. Н.², Воронцова Е. В.³ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМОРБИДНОСТИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ
В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», ²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2», ³Государственная Новосибирская областная клиническая больница

Введение. Множественная миелома (ММ) — неизлечимое злокачественное заболевание. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составляет 70 лет, причем у 37% больных заболевание диагностируется в возрасте ≥ 75 лет. В терапии ММ за последние 20 лет достигнуты значительные успехи, связанные с внедрением новых лекарственных препаратов (ИП, IMiDs, MAT), что привело к увеличению ОВ пациентов во всех возрастных группах. Дальнейшее увеличение ОВ у пожилых и ослабленных больных ММ ограничено ввиду наличия коморбидности, которая отягощает течение основного заболевания, препятствует проведению адекватной терапии, увеличивает риск её осложнений.

Цель работы. Оценить прогностическое значение отдельных сопутствующих заболеваний и известных индексов коморбидности (CIRS-G, M.Charlson (CCI), MCI) в прогнозировании ОВ у больных ММ в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование были включены 369 пациентов с впервые диагностированной ММ (ВДММ) (134 мужчины и 235 женщин). Медиана возраста больных — 69 лет (диапазон от 32 до 82 лет). Коморбидность пациентов оценивалась до начала терапии с помощью индексов коморбидности CIRS-G, M.Charlson и MCI. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 23. Анализ прогностической значимости изучаемых факторов в отношении ОВ проводили с помощью метода регрессии Кокса с расчетом ОШ и 95%ДИ.

Результаты и обсуждение. У больных с ВДММ в реальной клинической практике отмечена высокая, нарастающая с возрастом, частота

встречаемости сопутствующих заболеваний (91% у пациентов молодого/среднего, 97,7 и 100% у пациентов пожилого и старческого возраста). Коморбидность достоверно снижает ОВ больных ММ и наиболее важными предикторами снижения ОВ являются нарушения ритма и проводимости (ОШ — 2,762, $p < 0,002$), хр. панкреатит (ОШ — 1,864, $p < 0,001$), абдоминальное ожирение ≥ 2 степени (ОШ — 1,948, $p < 0,002$), ХОБЛ (ОШ — 2,105, $p < 0,021$), ХБП ≥ 4 стадии (ОШ — 2,255, $p < 0,003$), ХСН $\geq$ IIa стадии ФК II (по ОССН) (ОШ — 1,915, $p < 0,002$). Наибольшее значение в прогнозировании ОВ, эффективности и переносимости ХТ у пациентов с ММ имеет индекс MCI (ОШ — 3,771, $p < 0,001$). Пациенты с ММ, отнесенные к группе высокого риска по MCI характеризуются меньшей частотой и глубиной ответа на терапию I линии, меньшим временем до I рецидива, большей частотой развития токсичности ≥ 3 степени, отмены терапии или редукции дозы препаратов, меньшей ВБП (медиана ВБП — 11,5 месяца в группе высокого риска MCI против 18,5 месяца в группе стандартного риска MCI, log rank $p = 0,022$, ОШ — 2,36 (95%ДИ 1,52–4,27).

Заключение. Всем пациентам с ВДММ необходимо оценивать сопутствующие заболевания для выбора персонализированных терапевтических подходов и прогнозирования неблагоприятного исхода и осложнений лечения. Наиболее оптимальным инструментом для оценки сопутствующей патологии у пациентов с ММ является индекс MCI, показавший достоверно лучшее распределение пациентов на прогностические группы, согласно показателю ОВ (5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска MCI составляет $(36,5 \pm 3,4)$ % против $(76,3 \pm 2,5)$ % в группе стандартного риска M-MCI, log rank $p = 0,012$).

Пшеничникова О. С., Саломашкина В. В., Чернецкая Д. М., Яковлева Е. В., Дмитриева О. С., Лихачева Е. А., Зозуля Н. И., Сурин В. Л.

МУТАЦИОННЫЙ СПЕКТР ГЕНА F8 У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гемофилия А (OMIM № 306700) — это наследственное X-сцепленное рецессивное заболевание системы свертывания крови. Оно встречается с частотой 1:5000 мальчиков и развивается в результате нарушений в гене F8 (Xq28). На сегодняшний день в международных базах данных описано свыше 3500 различных мутаций, приводящих к гемофилии А. Информация о конкретном генном нарушении при гемофилии А необходима для проведения генетического консультирования родственников пробанда, пренатальной диагностики и ЭКО у носителей мутации.

Цель работы. Для улучшения качества молекулярно-генетической диагностики важно накопление популяционной информации, поэтому целью данной работы было увеличение репрезентативности и описание мутационного спектра российской выборки пациентов с гемофилией А.

Материалы и методы. В исследование были включены данные по 281 неродственным пациентам с гемофилией А разной степени тяжести из разных регионов России, собранные в период с 1990 по 2023 г. ДНК выделяли из периферической крови фенолхлороформным методом. Для пациентов со средней и тяжелой формой заболевания в первую очередь проверяли наличие наиболее часто встречающихся нарушений — инверсий inv22 и inv1. В случае их отсутствия или легкой формы гемофилии с помощью секвенирования по Сэнгеру анализировали все функционально-важные участки гена F8. Крупные делеции и инсерции подтверждали с помощью MLPA.

Результаты и обсуждение. По результатам исследования у 275 пациентов из 281 (97,8%) было выявлено 102 различных патогенных

варианта в гене F8, 36 из которых ранее не были описаны. В 140 случаях была выявлена инверсия inv22 (50,9%), в 12 — inv1 (4,4%). Крупные делеции (1–10 экзонов) были выявлены у 6 пациентов (2,2%), крупная инсерция — у одного пациента (0,4%). Для трех делеций были охарактеризованы точки разрыва, они попали на Alu-повторы в интронах или находились по соседству с ними. В двух случаях одна из точек разрыва находилась в интроне 6. Наши и литературные данные указывают на то, что он является «горячей областью» для разрывов. Инсерция представляла собой ретро-транспозон SVA, встроившийся в экзон 14. Еще у 121 пациента были описаны точечные мутации. Кроме преобладающих миссенс-мутаций (47 вариантов у 59 пациентов) мы выявили 35 различных вариантов, ведущих к укорачиванию белка у 48 пациентов (17,4%). Среди них было 20 нонсенс-мутаций, 6 микроделций, 4 микродупликации и 5 инделей. У 10 пациентов (3,6%) было выявлено 10 различных мутаций, нарушающих процесс сплайсинга. Еще у одного пациента (0,4%) была обнаружена микроделция без сдвига рамки считывания.

Заключение. Данная работа является крупнейшим молекулярно-генетическим исследованием гемофилии А в России. В целом мутационный спектр гена F8 в российской популяции отражает мировые тенденции, однако встречаются и особенности, такие как мутация с эффектом основателя у пациентов с легкой формой гемофилии А, отличающийся паттерн мутирования СрG-динуклеотидов и т.д. Полученные данные важны для улучшения качества генетической диагностики гемофилии А в нашей стране.

Решетова А. И.¹, Грозов Р. В.¹, Бадаев Р. Ш.¹, Заммиева Д. Б.¹, Ломаиа Е. Г.¹, Трофимов П. Н.², Самцов А. В.², Хайрутдинов В. Р.², Головкин А. С.¹, Моторин Д. В.¹

ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ ЭЛАФИН КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР ОСТРОЙ КОЖНОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, ²ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

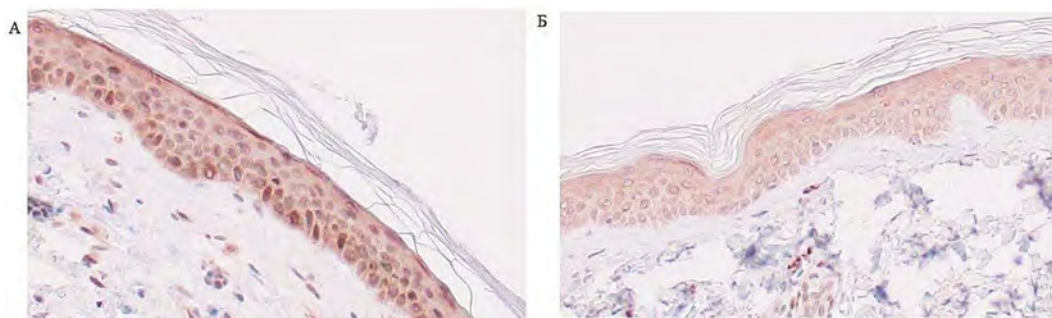
Введение. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ) является одной из основных причин смерти пациентов после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК), несмотря на использование посттрансплантационного циклофосфида (ПТЦ). Поражение кожи различной степени тяжести отмечается в 40–60% случаев ОРТПХ и определяет до 15% смертности. Определение биомаркеров и их роли в развитии ОРТПХ важно для улучшения клинической и гистопатологической диагностики, прогнозирования возникновения данного осложнения и оценке ответа на терапию. На сегодняшний день существуют ограниченные доказательства в поддержку их использования в клинической практике. Одним из перспективных биомаркеров, связанных с диагностикой кожной ОРТПХ, является элафин (ингибитор пептидазы 3) эпителиальный белок, секретируемый кератиноцитами в ответ на IL-1 и TNF-α.

Цель работы. Оценить диагностический потенциал элафина как маркера острой кожной реакции «трансплантат против хозяина».

Материалы и методы. В исследовании было включено 15 пациентов с ОРТПХ кожи I–IV степени (I ст., $n=4$; II ст., $n=5$; III–IV ст., $n=6$) после гапло-ТГСК. Биопсия кожи выполнялась в день появления клинических признаков ОРТПХ. Экспрессия эпидермального элафина оценивалась иммуногистохимическим методом: высоко положительным считалось окрашивание $\geq 90\%$ кератиноцитов, положительным считалось окрашивание $\geq 50\%$, слабоположительным — $< 50\%$ кератиноцитов и отрицательным — окрашивание $< 20\%$ кератиноцитов эпидермиса. Окончательный диагноз ОРТПХ устанавливался на основании клинических проявлений и полученных гистопатологических признаков (Glucksberg grade, Lerner et al., 2015). В качестве положительного контроля было проанализировано 18 образцов кожи пациентов с псориазом (Tanaka et al., 2000; Kamsteeg et al., 2010), в качестве отрицательного контроля оценены 5 образцов кожи от здоровых доноров.

Результаты и обсуждение. Кожная ОРТПХ возникала в среднем через 20 дней после гапло-ТГСК (5–45 дней). Гистологический диагноз РТПХ был поставлен в 14 случаях (93%). У пациентов с легкой ($n=9$) и тяжелой степенью ($n=6$) РТПХ были выявлены различные уровни экспрессии элафина. В образцах здоровой кожи была выявлена слабая экспрессия элафина ($< 50\%$), а в коже пациентов с псориазом — экспрессия была высоко положительной ($\geq 90\%$). У пациентов с ОРТПХ кожи I и II степени экспрессия элафина незначительно превышала данный показатель здоровых реципиентов ($p=0,024$), в то время как при ОРТПХ III–IV степени она приближалась к таковой при псориазе ($p=0,031$). Дискератоз и вакуолизация не ассоциировались с более высокой экспрессией элафина, а утолщение эпидермиса (среднее количество слоев), коррелировало с повышенной экспрессией элафина при РТПХ III–IV степени.

Заключение. Уровень экспрессии элафина кератиноцитами достоверно выше у пациентов с ОРТПХ III–IV степени, что позволяет рассматривать его как дополнительный диагностический биомаркер тяжелой ОРТПХ. При этом, уровни экспрессии элафина в коже здоровых реципиентов и в коже пациентов с легкой РТПХ имели минимальные отличия, что ставит под сомнение возможность использования данного метода для диагностики начальных проявлений ОРТПХ кожи.



Различные уровни экспрессии элафина при острой кожной реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ); а) легкая ОРТПХ (I–II ст) Рис.

Романенко Н. А.

ОСЛОЖНЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОСТТРАНСФУЗИОННОЙ ПЕРЕГРУЗКОЙ ЖЕЛЕЗА

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Коррекция анемии в категории пациентов с заболеваниями системы крови требует нередко многочисленных трансфузий эритроцитов (ТЭ), что может приводить к перегрузке железом с развитием гемосидероза внутренних органов.

Цель работы. Определить частоту перегрузки железом и ассоциированные с ней осложнения.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с апластической анемией (АА) в возрасте (Me) 36 лет ($n=117$), миелодиспластическим синдромом (МДС), в возрасте 66 лет ($n=239$), первичным миелофиброзом (ПМФ), в возрасте 67 лет ($n=35$) и β-талассемией 28 лет ($n=78$), получивших множественные ТЭ (не менее 4 доз в сумме). Оценена связь количества ТЭ с уровнем сывороточного ферритина (СФ) и частотой осложнений.

Результаты и обсуждение. ТЭ больным АА проведены в количестве (суммарно доз) 5–134 единиц, ≥ 20 переливаний получили 70,9% пациентов. Перегрузка железом (СФ ≥ 1000 нг/мл) выявлена в 55,4% случаев. Уровень СФ был ниже у больных, получивших менее 20 доз эритроцитов 319 ± 56 нг/мл против пациентов, получивших ≥ 20 доз — 2950 ± 208 ($p < 0,001$). Больные МДС получили 4–164 ТЭ, более ≥ 20

перелито 59,4%. Перегрузка железом наблюдалась у 63,5% больных. Лица, получившие менее 20 доз пациенты имели СФ 590 ± 67 нг/мл, а получившие ≥ 20 ТЭ, уровень ферритина составил 2920 ± 79 нг/мл ($p < 0,001$). Больным ПМФ проведено 5–181 ТЭ, более 20 доз перелито 62,9% больным. Перегрузка выявлена у 65,8% больных. Пациенты, получившие менее 20 доз эритроцитов, имели СФ 612 ± 99 нг/мл, пациенты, получившие ≥ 20 доз — значительно выше — 2808 ± 287 нг/мл ($p < 0,001$). Больным β-талассемией проведено 4–764 переливаний эритроцитов: ≥ 20 ТЭ получили 57,7% пациентов. Перегрузка железом отмечалась у 57,6% больных. У пациентов, получивших < 20 доз СФ составил 1978 ± 187 нг/мл, получивших ≥ 20 доз — 3290 ± 44 нг/мл ($p < 0,001$). У пациентов с АА существенно чаще наблюдались нарушения со стороны сердечнососудистой системы (24,8%) и печени (22,2%) по сравнению с патологией иммунной (12,8%) и эндокринной систем (7,7%) ($p < 0,05$). У больных МДС нарушения иммунной (30,4%) и сердечно-сосудистой системы (20,1%) преобладали над патологией печени (14,0%) и эндокринной системы (5,8%) ($p < 0,05$); аналогично при ПМФ — чаще были нарушения со стороны сердечно-сосудистой (62,9%) и иммунной системы (40%) по сравнению с печеночной (22,9%) и эндокринной дисфункцией (20,0%) ($p < 0,05$). При β-талассемии

чаще имела место печеночная дисфункция (54,7%) ($p < 0,05$) по сравнению с сердечно-сосудистой (35,9%), эндокринной (30,8%) и иммунной систем (19,2%).

Заключение. Перегрузка железом констатирована преимущественно у пациентов, получивших более 20 ТЭ. При АА количество

больных с перегрузкой железом было меньше, хотя они получили более 20 доз, что обусловлено частыми проявлениями геморрагического синдрома. Чаще преобладали осложнения, ассоциированные с перегрузкой железом, в виде дисфункции сердечно-сосудистой, иммунной системы и печени, реже — эндокринной системы.

Садовская А. В., Петинати Н. А., Сац Н. В., Дризе Н. И., Васильева А. Н., Алешина О. А., Кузьмина Л. А., Карасева Л. А., Паровичникова Е. Н.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ФАКТОРОВ АНТИОКСИДАНТНОГО ОТВЕТА В МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. При острых лейкозах (ОЛ) нарушаются нормальное кроветворение и свойства регулирующего его стромального микроокружения костного мозга. В построении и функционировании последнего участвуют мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК). Изучение изменений в МСК важно для понимания патогенеза ОЛ и разработки новых подходов к терапии. В жизнедеятельности МСК, как и любой клетки, важную роль играют митохондрии. Центральные белки биогенеза митохондрий — PGC-1 α и Nrf2. PGC-1 α стимулирует экспрессию генов, связанных с окислительным фосфорилированием, и пролиферацию митохондрий. Nrf2 — активатор антиоксидантного ответа, кодируемый геном *NFE2L2*. Среди мишеней Nrf2 — гены *NQO1*, *HO1* и *GCLC*.

Цель работы. Анализ метаболизма митохондрий в МСК больных ОЛ и здоровых доноров.

Материалы и методы. МСК из костного мозга 26 пациентов с ОЛ (15 больных ОМЛ, 11 больных ОЛЛ) и 30 здоровых доноров выделяли стандартным методом. С помощью ПЦР в реальном времени исследовали относительный уровень экспрессии (ОУЭ) генов *PGC1A*, *NFE2L2*, *NQO1*, *HO1* и *GCLC*, а также соотношение митохондриальной и ядерной ДНК (мтДНК/ядДНК) в МСК от больных ОЛ до начала лечения и в ремиссии заболевания. Для контроля использовали МСК здоровых доноров соответствующего возраста. В качестве маркера яДНК был использован участок нетранскрибируемой ДНК — энхансер VISTA hs71 (LOC110120583) на 16-й хромосоме, в качестве маркера мтДНК — ген MT-ND1, кодирующий NADH-дегидрогеназу-1.

Результаты и обсуждение. ОУЭ *PGC1A* и соотношение мтДНК/ядДНК в МСК больных не отличались от МСК здоровых доноров,

что указывает на отсутствие значительного ухудшения биогенеза митохондрий при ОЛ. В МСК пациентов в дебюте ОЛ наблюдается повышенный ОУЭ генов, отвечающих за антиоксидантный ответ: *NFE2L2*, *NQO1* и *GCLC*. По достижению ремиссии ОУЭ *NFE2L2* и *NQO1* снижается, и даже наблюдается тенденция к снижению относительно клеток здоровых доноров. Экспрессия *GCLC* нормализуется в ремиссии. Злокачественные клетки при лейкозе, как правило, полагаются на окислительное фосфорилирование, в отличие от нормальных кроветворных клеток, использующих гликолиз в состоянии покоя. Окислительное фосфорилирование обеспечивается митохондриями. При высокой интенсивности этого процесса накапливается его побочный продукт — активные формы кислорода. Усиление антиоксидантного ответа в дебюте ОЛ может быть ожидаемо, так как МСК перепрограммируются для поддержки опухолевых клеток. Можно было бы предполагать повышение экспрессии генов антиоксидантов и в ремиссии, поскольку при лечении ОЛ используются препараты, вызывающие окислительный стресс, однако наблюдается противоположный эффект — ОУЭ *NFE2L2* и его мишеней падает. Эти результаты предполагают, что при ОЛ в МСК нарушается антиоксидантный ответ клеток, но не происходит значительных изменений в основном биогенезе митохондрий.

Заключение. Исходя из полученных результатов, применение антиоксидантов может способствовать поддержанию и восстановлению стромального микроокружения костного мозга после проведения химиотерапии. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00018, <https://rscf.ru/project/22-15-00018/>).

Сальман Р., Сердюк Я. В., Ненашева Т. А., Фефелова Е. И., Иванова Н. О., Боголюбова А. В.

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ, ИСТОЩЕНИЕ И ИММУНОФЕНОТИП АНТИ-CD19 CAR-T-КЛЕТОК ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕСТИМУЛЯЦИИ *IN VITRO*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. CAR-T-клетки — это генетически модифицированные Т-клетки, экспрессирующие химерный антигенный рецептор (CAR). Эти рецепторы распознают конкретный опухолевый антиген, например, CD19 в контексте CD19+ острого лимфобластного лейкоза В-клеток (В-ОЛЛ). CAR-T-клеточная терапия может быть проведена как в аутологичном, так и в аллогенном формате, соответственно, параметры продукта, полученного от здоровых доноров и пациентов, могут существенно различаться. Эффективность лечения напрямую зависит от иммунофенотипического и функционального профиля CAR-T-клеток. Таким образом, иммунофенотипирование и оценка цитотоксичности являются ключевыми параметрами для контроля качества получаемого CAR-T продукта. При хронической антигенной стимуляции CAR-T-клетки истощаются и начинают терять эффекторную функцию.

Цель работы. Целью данного исследования было изучение истощения, иммунофенотипического профиля и цитотоксичности анти-CD19 CAR-T-клеточных продуктов, полученных от здоровых доноров и пациентов, в условиях длительной стимуляции целевым антигеном CD19.

Материалы и методы. Образцы мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) были получены от 3 здоровых доноров и 2

пациентов с В-ОЛЛ. CAR-T-клетки были получены путем сепарации CD3+ Т-клеток, активации и трансдукции лентивирусным вектором третьего поколения, несущим анти-CD19 CAR конструктор. После трансдукции клетки экспандировали в течение 9–10 дней в бессывороточной среде или в среде с человеческим альбумином (HSA). Далее CAR-T-клетки рестимулировали каждые 3–4 дня в течение 10–14 дней с использованием клеточной линии NALM6 в качестве CD19+ мишени. Использовали различные соотношения эффектор:таргет (Е:Т). Цитотоксичность, истощение и иммунофенотип CAR+ клеток оценивали методом проточной цитофлуориметрии при окрашивании клеток флуоресцентно-мечеными антителами к CD3, CD4, CD8, CD45RO, CD197, PD1, TIM3 и рекомбинантным белком CD19-Fc, конъюгированным с красителем AF647.

Результаты и обсуждение. Результаты цитотоксического теста показали, что количество опухолевых клеток уменьшалось при всех соотношениях (Е:Т) с наиболее значимым эффектом при соотношении 1:1 независимо от источника клеток для производства CAR-T-клеток. Иммунофенотип был специфичен для каждого пациента, однако у всех присутствовали CAR+ Т-клетки центральной памяти (15–90% от CAR+ Т-клеток) и наивные клетки (0,1–60% от CAR+ Т-клеток). При длительной сокультивации с клетками-мишенями

CAR⁺ Т-клетки истощались; популяция PD1⁺ TIM3⁺ CAR⁺ клеток достигала 60–90% на 10–14-й день культивирования для здоровых доноров и пациентов. Добавление в среду HSA не оказало значимого влияния на фенотип и истощение CAR⁺ Т-клеток.

Заключение. Мы показали, что иммунофенотип CAR⁺ Т-клеток пациентоспецифичен, а истощение клеток доноров и пациентов происходит с разной динамикой вне зависимости от соотношения Е:Т и присутствия HSA.

Сергеева А. М.¹, Грибкова А. К.², Суримова В. А.¹, Сунцова М. В.³, Менделеева Л. П.¹, Буздин А. А.³, Шайтан А. К.²

ПРОФИЛИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Биологический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, ³Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Введение. Множественная миелома (ММ) — неизлечимое злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся высокой степенью гетерогенности. Диагностика основывается на клинических, иммунохимических, иммунофенотипических и цитогенетических методах исследования опухоли, однако молекулярно-генетические признаки, такие как профили экспрессии генов, в настоящее время не учитываются. Технология секвенирования РНК позволяет идентифицировать и проанализировать большое количество генов, вовлеченных в формирование профиля экспрессии генов, специфичного для ММ как заболевания и увидеть маркеры экспрессии, характерные для каждого больного.

Цель работы. Провести функциональный анализ дифференциально экспрессирующихся генов в опухолевых клетках у больных ММ на момент установления диагноза.

Материалы и методы. Образцы костного мозга (КМ) были получены от 58 пациентов с впервые установленным диагнозом ММ (29–78 лет, 33 м и 25 ж). В качестве контроля использовались образцы КМ от 11 здоровых доноров (24–41 год, 5 м и 6 ж). Мононуклеары КМ, обогащенные CD138⁺ клетками, использовали для выделения РНК в соответствии с методикой, описанной ранее (Сергеева et al. 2019). Подготовку библиотек и секвенирование транскриптома выделенных клеток проводили по опубликованному протоколу (Borisov et al. 2021). Полученные последовательности в файлах FASTQ обрабатывались с применением биоинформатических алгоритмов пакетов Salmon и DESeq2 для выявления статистически значимо ($p < 0,05$ с поправкой Бенджамини-Хохберга) дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ). К ДЭГ относили гены, экспрессия которых

изменилась более чем в четыре раза ($|\log_2 FC| > 2$). Мы использовали два онлайн ресурса, Gene Ontology и DAVID для функциональной классификации и анализа обогащения ДЭГ, соответственно. Анализ обогащения по их молекулярным функциям, биологическим процессам и клеточным компонентам проводился в DAVID путем кластеризации терминов, в которых не менее 5 генов из полученного списка ДЭГ, и $p < 0,05$ с поправкой Бенджамини-Хохберга).

Результаты и обсуждение. В результате анализа транскриптома клеток ММ пациентов и плазматических клеток здоровых доноров было выявлено 464 ДЭГ, экспрессия которых увеличивается, и 626 ДЭГ, экспрессия которых снижается (без учета генов иммуноглобулинов). По нашим данным, наиболее значительно была повышена экспрессия у генов: *NOL4*, *MMP16*, *KCNS3*, *GRIA5*, *USH2A*, *CTNNA5*, *GALNT13*, *NBPFL4*, *GPR37*, *CFAP47*; понижена: *PPP1R14C*, *KRT2*, *CACNA1H*, *GRK1*, *OR6N1*, *BEGAIN*, *HMHB1*, *TMEM179*, *PLP1*, *DEFA5*. Анализ функционального обогащения ДЭГ выявил статистически значимые кластеры генов: высокая экспрессия обнаружена у генов, связанных с активностью ионных каналов, внеклеточными взаимодействиями и активностью рецепторных комплексов. Наблюдалась пониженная экспрессия генов, участвующих в организации хроматина, врожденной и адаптивной иммунных системах, транспорте кислорода.

Заключение. В результате проведенного исследования мы выявили гены, экспрессия которых значительно изменена вследствие малигнизации плазматической клетки. С помощью анализа функционального обогащения генов выявлены основные функциональные группы генов, участвующих в патогенезе ММ.

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 ХРОНИЧЕСКОЙ 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 хронической 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 включало 128 взрослых пациентов с хронической РТПХ (табл.) после алло-ТГСК со медианой наблюдения 1160 дней (176–2854). Анализ проводился в соответствии с статистическими рекомендациями EBMT.

Результаты и обсуждение. Кумулятивная частота (КЧ) бактериальных инфекций (БИ) в группе с хронической РТПХ составила 22,8% (95%ДИ 15,8–30,6). В многофакторном анализе поражение ЖКТ при хронической РТПХ увеличивает риск БИ: ОР 2,9 (95%ДИ 1,3–6,3), $p < 0,01$ соответственно. Частота колонизации ESBL-продуцирующими ГО бактериями составила 65,6% ($n=84$), CRE — 26,5% ($n=34$). Преимущественно представлена *K. pneumoniae* ($n=34$, 63%) и *E. coli* ($n=14$, 17%). КЧ ГО бактериальных инфекций 16,9% (95%ДИ 10,9–24,1), основные возбудители *K. pneumoniae* ($n=9$, 39%), *Pseudomonas* spp. ($n=5$, 22%) и *E. coli* ($n=5$, 22%). Колонизация ESBL значимо увеличивает КЧ ГО бактериальных инфекций: 22,2% (95%ДИ 13,9 — 31,8) против 6,8% (95%ДИ 1,8–16,7), $p=0,0373$.

Однако колонизация CRE не оказало значимого влияния, $p=0,19$. КЧ ГО инфекций кровотока — 4,7% (95%ДИ 1,9–9,5). Колонизация CRE значимо увеличивает КЧ ИК: 14,8% (95%ДИ 5,4–28,7) против 1,0%

Таблица. Характеристика пациентов

	Хроническая РТПХ (n=128)	
	N	%
Возраст, медиана	37 (18–67)	
Мужчины	67	52,3
Женщины	61	47,7
Стандарт	102	79,7
Терапия «спасения»	26	20,3
Донор		
Haplo	8	6,2
MRD	32	25
MUD	59	45,9
MMUD	29	22,9
Источник СК		
PBSC	70	54,7
BM	58	45,3
Режим кондиционирования		
RIC	104	81,2
MAC	24	18,8
Степень РТПХ		
I	25	19,5
II	55	43
III	48	37,5
Follow-up, медиана	1160 дней (176–2854)	

(95%ДИ 0,1–5,2), $p<0,01$. Среди пациентов с ИК ($n=7$, 100%): совпадение по культуре между возбудителем и колонизацией в 5 из 7 случаев (71,5%); совпадение механизма резистентности: 6 из 7 (86%); смерть от сепсиса в 5 из 7 случаев (71,5%). Значимого влияния колонизации на исходы в группе хронической РТПХ обнаружено не было.

Заключение. Колонизация ESBL — продуцентами значимо влияет на кумулятивную частоту грамотрицательных бактериальных инфекций; колонизация CRE значимо влияет на кумулятивную частоту инфекций кровотока; колонизация не влияет на 3-летнюю общую выживаемость и без-рецидивную летальность.

Слинин А. С., Костин Ф. Н., Стариков М. О., Демкин В. В.

ЭЛЕКТРОННЫЙ ПАСПОРТ СЛУЖБЫ ПО ПРОФИЛЮ «ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ И ГЕМАТОЛОГИЯ». ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, ДАЛЬНЕЙШИЙ ВЕКТОР РАЗВИТИЯ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ

Введение. В управлении качеством медицинской помощи в рамках курируемых профилей важную роль играют национальные медицинские исследовательские центры (НМИЦ). Недостаток инструментов контроля у НМИЦ лимитирует возможность повышения эффективности управления качеством оказания медицинской помощи. Для возможности обеспечения актуальности информации, проведения аналитики специалистами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ была разработана и внедрена (в 2020 г.) ставшая основой для Электронного паспорта службы по профилю «детская онкология и гематология» электронная система контроля качества оказания медицинской помощи. Авторами анализируется опыт применения Электронного паспорта службы по профилю «детская онкология и гематология» и перспективы его дальнейшего развития.

Цель работы. Создание удобного инструмента для аналитики, оценки организации оказания специализированной медицинской помощи, графического представления динамики изменения ряда критериев.

Материалы и методы. Специалистами управления по научно-аналитической работе с регионами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ была разработана и внедрена электронная система анализа состояния службы по профилю «детская онкология и гематология» в субъектах Российской Федерации. Данная система позволяет выявлять «сильные» и «слабые» стороны работы профильной службы в субъектах Российской Федерации, оценивать динамику проведения рекомендованных корригирующих мероприятий в «якорных» медицинских организациях. Основой системы стал ранжированный список, состоящий из 30 критериев, каждый из которых оценивался по трём уровням соответствия (табл.). Электронный паспорт службы является логичным развитием электронной системы

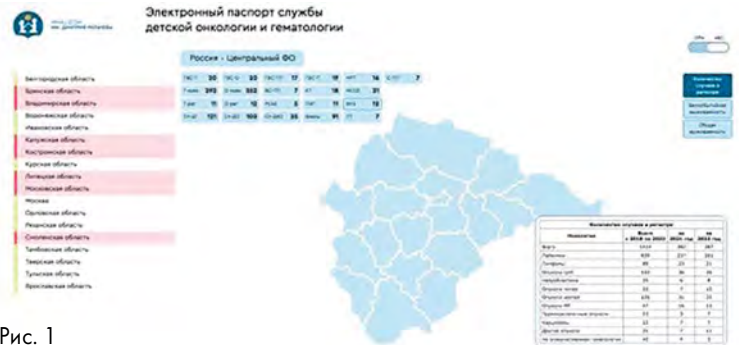


Рис. 1

Ключевые критерии	Центры ФО	Север Запад ФО	Южный ФО	Северо- Кавказ ФО	Кавказ ФО	Кара- Черное Респ.	Респ. Дагестан	Респ. Ингушетия	Респ. Северная Осетия	Ставро- польский край	Чеченская Респ.
Возможность изоляции иммунокомпрометированных пациентов в условиях ОРИТ	56 10 21	15 2 2	7 2 4	4 2 2	4 1 1						
Доступ к защищенным каналам связи – ВЦМК «Защита» и/или ТМК ФЭР/ЕГИСЗ	80 7	19 1	10 1	8 7	7						
Наличие службы инфекционного контроля/клинической эпидемиологии в медицинской организации	21 58 8	5 12 2	4 5 2	2 6 1	6 6 1						
Обеспеченность антимикробными лекарственными препаратами	74 13	17 2	9 2	7 1	5 2						
Обеспеченность медицинской организации химиопрепаратами	44 40 3	7 11 1	7 3 1	6 2 3	4 3						
Обеспеченность препаратами сопроводительной терапии (за исключением антимикробных препаратов)	72 15	17 2	9 2	7 1	5 2						
Обеспеченность профильного отделения врачами	50 35 2	9 10 1	5 5 1	4 3 1	5 2						
Обеспеченность профильного отделения медицинскими сестрами	54 22 1	13 6 1	8 2 1	6 2 3	4						

Рис. 2

Таблица. Список оцениваемых показателей

№	Показатель
Ключевые критерии	
1	Организация хирургической помощи пациентам
2	Организация регистрации профильных пациентов
3	Процент совпадения патоморфологических диагнозов при проведении референс-диагностики
4	Возможность изоляции иммунокомпрометированных пациентов в условиях ОРИТ
5	Организация службы патоморфологической диагностики
6	Обеспеченность расходными материалами и оборудованием ОРИТ
7	Наличие службы инфекционного контроля/клинической эпидемиологии в медицинской организации
8	Организация работы клинико-диагностической лаборатории
9	Условия приготовления химиопрепаратов
10	Служба крови
11	Организация лабораторной диагностики лейкозов
12	Организация лабораторной диагностики инфекций
13	Обеспеченность профильного отделения врачами
14	Обеспеченность медицинской организации химиопрепаратами
15	Обеспеченность антимикробными лекарственными препаратами
16	Обеспеченность препаратами сопроводительной терапии (за исключением антимикробных препаратов)
17	Организация службы визуализации (МСКТ и МРТ)
18	Доступ к защищенным каналам связи – ВЦМК «Защита» и/или ТМК ФЭР/ЕГИСЗ
19	Организация амбулаторного приема пациентов по профилю
20	Обеспеченность профильного отделения медицинскими сестрами
Дополнительные критерии	
1	Доступность своевременной консультативной помощи узких специалистов
2	Наличие алгоритмов работы нутритивной поддержки
3	Организация службы ЛТ
4	Возможность проведения ПЭТ/КТ
5	Проведение образовательных мероприятий на базе профильной кафедры/кафедра
6	Характеристика показателя заболеваемости детского населения по профилю
7	Характеристика показателя смертности детского населения по профилю
8	Развитие информатизации
9	Организация паллиативной помощи
10	Наличие нежелательных реакций на введение лекарственных препаратов за текущий и прошедший год

оценки качества оказания профильной медицинской помощи. В нем содержится аналитическая информация о каждом уровне профильной службы каждого субъекта РФ. Данные представлены в виде электронной формы и включают более 2500 полей. Эти поля обновляются каждые полгода и представлены в удобной графической форме. Паспорт службы детской онкологии-гематологии имеет 3 уровня представления информации: государственный, федеральный и субъектовый. На уровне федерального округа (рис. 1) также представлена информация популяционного канцер-регистра ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ. На субъектовом уровне также представлена базовая статистическая информация, контактные данные и динамика изменений 30 критериев.

Шерстнев Ф. С.

ИММУНИЗАЦИЯ К АНТИГЕНАМ ЭРИТРОЦИТОВ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров

Введение. Скрининг антиэритроцитарных антител является основным фактором в профилактике иммунных гемолитических реакций. Исследование выполняется при каждом поступлении больного в гематологическую клинику. К группе высокого риска посттрансфузионных осложнений относятся пациенты с аллоантителами, реагирующие с «эффектом дозы», и больные с полиспецифическими антителами, которые могут экранировать клинически значимые аллоантитела и затруднять индивидуальный подбор совместимых доноров «вслепую» или делать его невозможным. Высокий уровень аллоиммунизации у онкогематологических больных связан с патогенезом заболевания, с особенностями трансфузионной терапии, с проводимой таргетной терапией [Минеева Н.В., 2015].

Цель работы. Оценить результаты скрининга и идентификации антител к антигенам эритроцитов у пациентов гематологической клиники.

Материалы и методы. Обследованы 2130 пациентов, находившихся на лечении в гематологической клинике ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России в 2017–2022 гг. Из них мужчин — 1102 (51,7%), женщин — 1028 (48,3%). Возраст — от 2 до 82 лет (медиана 58 лет). Антитела к антигенам эритроцитов больных определялись с помощью оборудования и реактивов производства Bio-Rad, США в непрерывном антиглобулиновом тесте.

Результаты и обсуждение. У 168 (7,9%) больных в результате скрининга выявлены антитела к антигенам эритроцитов. Антиэритроцитарные антитела установлены у 100 (4,7%) пациентов, впервые поступивших в гематологическую клинику и у 68 (3,2%) больных, госпитализированных многократно и не имевших

Результаты и обсуждение. Благодаря данной системе появилась возможность оценки, удобного представления службы по профилю «детская онкология и гематология», выявления динамических изменений в медицинских организациях в субъектах, графического представления информации о состоянии службы в каждом регионе Российской Федерации (рис. 2).

Заключение. Несмотря на преимущества системы, существуют и проблемы в ее реализации, связанные в первую очередь с получением достоверной информации от субъектов Российской Федерации. Разные параметры и показатели характеризуются различной доступностью первичных данных и сложностью их сбора, что необходимо учитывать при разработке информационных систем.

антиэритроцитарные антитела при первичном поступлении. В результате иммуногематологического обследования у больных диагностировано 203 (9,5%) случая выявления антител различной специфичности. У некоторых пациентов выявлялись сразу несколько антител различной специфичности. Таким образом, поступивших впервые в клинику, зафиксировано 111 (54,7%) случаев выявления антител, у госпитализированных многократно — 92 (45,3%). С высокой частотой обнаруживались полиспецифические антитела, которые составили 4,2% от числа всех обследованных, из которых 2,8% полиспецифические аутоиммунные антитела, характерные для пациентов с аутоиммунной гемолитической анемией и больных, получавших даратумумаб. У 2,5% пациентов, иммунизированных к антигенам эритроцитов, выявлены специфические антитела, что обусловлено беременностями, предыдущими трансфузиями эритроцитов, введением иммуноглобулинов. Обнаружены аллоантитела неустановленной специфичности в 2,8% случаев.

Заключение. Проведение скрининга всем пациентам, поступающим в гематологическую клинику, является профилактирующим процессом в предупреждении посттрансфузионных осложнений и должно входить в протокол обследования пациентов в отделениях, применяющих заместительную гемокомпонентную терапию. У 7,9% больных с заболеваниями системы крови выявлены антитела к антигенам эритроцитов. В результате исследований преобладали полиспецифические антитела (4,2% случаев). Аллоантитела неустановленной специфичности обнаружены у 2,8% больных. Доля пациентов со специфическими антителами составила 2,5%. Наиболее часто определялись анти-D (0,6%), анти-E (0,5%), анти-M (0,4%) аллоантитела.

Смолянинова А. К.¹, Торгашина А. В.², Звонков Е. Е.¹

ЭКСТРАНОДАЛЬНАЯ ЛИМФОМА ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, АССОЦИИРОВАННАЯ С СИНДРОМОМ ШЕГРЕНА (ЭЛМЗ-СШ): ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ БТК (ИБТК) И ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Введение. СШ — это хроническое аутоиммунное заболевание, ассоциированное с высоким риском развития лимфомы (чаще всего экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны ЭЛМЗ). В основе лимфомогенеза лежит хроническая гиперактивация В-клеток из-за стимуляции аутоантигенами, что приводит к накоплению онкогенных мутаций и развитию опухоли. Консенсуса в тактике ведения больных с ЭЛМЗ-СШ не достигнуто. При применении стандартной терапии отмечается высокий процент рецидивов в первые 5 лет (до 40%). Контроль активности аутоиммунного заболевания, являющегося компонентом развития и поддержания опухолевой популяции, должен быть одной из основных целей лечения лимфомы для предотвращения рецидива. БТК рассматривается как ключевое звено в механизме злокачественной трансформации при СШ. У пациентов с ЭЛМЗ-СШ по сравнению с группой СШ без лимфомы наблюдается значимо более высокая экспрессия БТК, причем еще до развития опухоли [Р.М. Duret, 2023]. Поэтому БТК может представлять новую терапевтическую мишень для лечения СШ. Эффективность ИБТК была показана как на животных моделях

системных аутоиммунных заболеваний, так и у пациентов с СШ [Р. Mina-Osorio, 2013; Т. Dörner, 2022]. ИБТК успешно применяются и при ЛМЗ, однако при монотерапии отмечается низкая частота полных ответов. Для воздействия сразу на несколько патогенетических мишеней СШ и ЭЛМЗ мы предлагаем комбинированную программу, включающую ИБТК с бендамустином и анти-CD20 антителом,

Цель работы. Приставить результаты применения программы Ibr-BR/Ibr-BG у пациентов с ЭЛМЗСШ.

Материалы и методы. В проспективное исследование включались пациенты с ЭЛМЗ-СШ. Диагноз СШ соответствовал критериям ACR/EULAR 2016 г. Кроме стандартного обследования, всем пациентам выполнялось ПЭТ-КТ, МРТ, УЗИ слюнных желез, сиалометрия, тест Ширмера, иммунологические тесты (АНФ Hep2, РФ, иммуноглобулины, Срб), оценивался индекс EULAR ESSDAI (до и после терапии). Больные получали 4 курса Ibr-BR (ибрутиниб, бендамустин, ритуксимаб) или Ibr-BG (обинутузумаб).

Результаты и обсуждения. Включены 6 пациенток, средний возраст 47 лет (25–67 лет). Во всех случаях было диагностировано ЭЛМЗ

с поражением околоушных слюнных желез. У всех больных была высокая активность СШ: ESSDAI 3–22 балла (в среднем 17,4 балла). Трое пациенток ранее получали терапию СШ (ритуксимаб, циклофосфан, метотрексат), этим больным были проведены курсы Ibr-BG, а трем ранее нелеченым пациенткам Ibr-BR. ПЭТ– ремиссия была достигнута у всех пациенток. У всех больных кроме одной был достигнуто снижение активности СШ (ESSDAI <3), у 4 из 6 больных отмечалась нормализация Ig, РФ, Срб. Срок наблюдения 40, 25, 12, 11, 4, и 3 мес.

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

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК (ВДХТ С АУТО-ТГСК) В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННОЙ СТАДИЕЙ ФЛ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТОКОЛА «FL-015».

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Клиническое течение ФЛ очень вариабельно. Хотя медиана выживаемости в общей группе превышает 20 лет, больные с агрессивными вариантами опухоли (POD24 /progression of disease within 2 years) погибают в течение нескольких лет с момента установления диагноза. Основными нерешенными проблемами при ФЛ являются невозможность идентификация больных из группы высокого риска POD24 до начала терапии, отсутствие критериев выбора варианта терапии и проблема химиорезистентных рецидивов, из-за невозможности излечения опухоли при использовании стандартных подходов. ВДХТ с ауто-ТГСК обычно применяется при рецидиве ФЛ, при этом примерно у 50% больных вероятно достигается биологическое

Заключение. Представлены промежуточные результаты первого проспективного исследования ЭЛМЗ-СШ. Проведенная терапия оказалась эффективной как в отношении лимфомы, так и в отношении системных симптомов СШ. Применение и-БТК наиболее эффективно именно при ЛМЗ с прямым антигензависимым механизмом развития, каковой является ЭЛМЗ-СШ. Для подтверждения полученных данных требуется увеличить выборку пациентов и сроки наблюдения.

излечение опухоли [Jiménez-Ubieto A. 2017]. Эффективность современных режимов ВДХТ с ауто-ТГСК в первой ремиссии ФЛ, включая влияние на частоту POD24, малоизучено.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность ВДХТ с ауто-ТГСК по протоколу «FL-015» в первой линии терапии ФЛ.

Материалы и методы. Включались пациенты 18–65 лет с ФЛ 1–3А градации t(14;18)+ с III–IV стадией или II стадией с bulky, с показаниями к началу терапии (GELF). Случаи ФЛ IIIB градации, трансформации ФЛ, ФЛ с патогенной мутацией в гене TP53 из исследования исключались. Пациентом проводилось лечение по протоколу «FL-015»: 4 R-CHOP, 2 R-DHAP и BeEAM (бендамустин, мелфалан, вепезид, цитарабин) с ауто-ТГСК. Первичной конечной точкой была частота достижения общего ответа (ОО) / полной ремиссии (ПР) на момент окончания ПХТ. Вторичными конечными точками были 3-летняя ОВ, безпрогрессивная (БПВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ). Всем больным проводилась оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) qPCR BCL2::IGH и/или PCR-IGH.

Результаты и обсуждение. С 2015г. 51 пациент включен в анализ: медиана 45 лет (от 24 до 63 лет). У 86% больных была IV стадия, 42% больных относились к промежуточной и 43% — к высокой группе риска по FLIPI. ECOG≥2 был у 20% пациентов. После лечения частота общего ответа и полной ремиссии составили 90%/42 и 90%/42, МОБ негативного статуса — 92%/32. Пятилетние общая выживаемость, выживаемость без прогрессии (ВБП), безрецидивная и бессобытийная выживаемость составили: 90% (95% ДИ 78–100), 85% (70–100), 85% (71–100) и 70% (53–90), соответственно (медиана наблюдения 19,5 мес.) (рис. 1, 2). Частота ранних рецидивов составила 6% (3/51). Независимыми предикторами прогрессии и рефрактерности (многофакторный анализ) оказались: высокий риск по ECOG, возраст >50 лет, 4-я стадия, повышение лактатдегидрогеназы, В-симптомы и МОБ+ статус перед заготовкой ГСК. Смертей, связанных с токсичностью терапии, не было. Двое пациентов погибли от коронавирусной инфекции через 16 и 22 месяца после терапии. Вторых злокачественных опухолей не зафиксировано.

Заключение. ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии у молодых пациентов с распространенной стадией ФЛ позволяет достичь высокой частоты полных (молекулярных) ремиссий, снизить частоту POD24 при приемлемой безопасности терапии.

Соловьева М. В., Соловьев М. В., Мамаева Е. А., Данилина Т. П., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Менделеева Л. П.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУППЫ РИСКА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИМ МЕТОДОМ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. При выявлении транслокаций t(4;14), t(14;16) в опухолевых клетках пациента с ММ относят к группе высокого риска. FISH-исследование костного мозга — стандарт для определения группы риска, однако в реальной клинической практике РФ метод применяется ограниченному числу больных. По данным литературы обнаружение экспрессии белков NSD2, c-MAF и CCND1 в костном мозге иммуногистохимическим (ИГХ) методом с высокой чувствительностью и специфичностью отражает присутствие t(4;14), t(14;16) и t(11;14) в костном мозге при FISH-исследовании.

Цель работы. Определить группу риска и сопоставить результаты двух методов исследований костного мозга (ИГХ и FISH) при ММ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование с 2011 по 2022 г. включено 25 больных ММ (9 муж., 16 жен.) в возрасте от 26 до 73 лет (медиана 57 лет). Диагноз устанавливали в соответствии с критериями IMWG-2014. FISH-исследование костного мозга проводилось 20 пациентам, но в одном случае цитогенетическое исследование выполнить не удалось ввиду недостаточного количества выделенных CD138+ клеток костного мозга. Всем больным проводилось

гистологическое и ИГХ исследование трепанобиоптата костного мозга с применением антител к NSD2, сMAF и CCND1. В качестве пороговых значений экспрессии маркеров были приняты 5% для cyclin D1, 10% для NSD2 и с-MAF. При обнаружении экспрессии NSD2 и/или сMAF в трепанобиоптате костного мозга больного относили к группе высокого риска.

Результаты и обсуждение. По результатам ИГХ исследования трепанобиоптата костного мозга у 16 из 25 больных ММ (64%) обнаружена экспрессия NSD2, что позволило отнести этих пациентов к группе высокого риска. Экспрессия CCND1 отмечена у 17 больных, при этом у 10 из них — одновременно с экспрессией NSD2. Экспрессия белка с-MAF была редким событием и отмечена только в одном случае, в сочетании с коэкспрессией двух других белков (NSD2 и CCND1). Сопоставление двух методов (ИГХ и FISH) проведено у 19 пациентов. Во всех случаях выявления транслокации в костном мозге определялась экспрессия соответствующего белка: при t(4;14) — NSD2, при t(11;14) — CCND1. t(4;14) выявлена в 16% случаев, t(11;14) — в 21% случаев. Интересно, что у 63% больных транслокация не обнаружена, однако отмечена экспрессия одного или двух белков (NSD2 и CCND1). Так, экспрессия NSD2 определена у 26% больных, CCND1 — у 32% пациентов, сочетанная экспрессия двух белков — в 42% случаев (рис.). Помимо транслокаций, вероятно существуют альтернативные механизмы экспрессии белков-продуктов онкогенов, обусловленные генетическими нарушениями: трисомией, вариацией числа копий/

амплификацией локуса генов, соматическими мутациями в гене CCND1. Прогностическая роль экспрессии исследуемых белков требует уточнения и изучения на большей выборке больных.

Закключение. По данным проведенного исследования к группе высокого риска отнесено 64% больных ММ. При выявлении транслокации методом FISH во всех случаях определялась экспрессия соответствующего белка методом ИГХ. Способ определения группы риска при ММ с помощью метода ИГХ является высокочувствительным и воспроизводимым. Относительная простота исполнения и экономическая обоснованность позволяют применять этот метод в клинической практике.

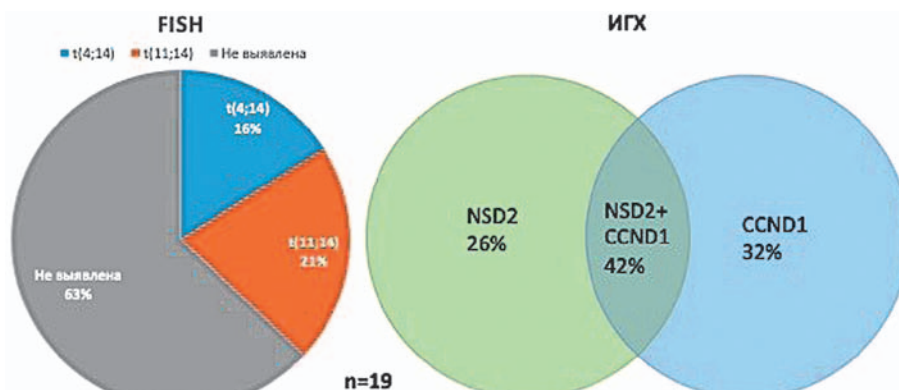


Рисунок 1. Сопоставление результатов цитогенетического и иммуногистохимического исследований костного мозга у больных ММ

Старкова О. Г., Тихомиров Д. С., Овчинникова Е. Н., Мисько О. Н., Солдатов Т. А., Крылова А. Ю., Никитина А. А., Туполева Т. А.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИММУННОГО ОТВЕТА К SARS-CoV-2 У ДОНОРОВ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. SARS-CoV-2 индуцирует специфический гуморальный иммунный ответ, для которого характерен быстрый подъем сыровоточных антител в крови и постепенное их снижение в течении 3–4 месяцев. Рядом авторов показано, что у переболевших COVID-19 стабильные уровни специфических иммуноглобулинов могут регистрироваться через 8, 9 и даже 10 мес. с момента заболевания, независимо от возраста, пола, групп крови, клинической симптоматики и тяжести перенесенного заболевания.

Цель работы. Исследовать длительность гуморального иммунного ответа по продукции иммуноглобулинов класса IgG к SARS-CoV-2 у переболевших COVID-19 доноров крови и ее компонентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы. В исследование включены 216 безвозмездных доноров (из них 21 первичный и 195 повторных), которые сдавали кровь и ее компоненты на станции переливания крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г. включительно. Тестирование на антитела к SARS-CoV-2 проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА», производства ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ООО «ХЕМА» Россия. Положительные результаты, полученные у доноров после факта вакцинации, были исключены. Оценивался только естественный иммунный ответ. Были выделены 5 групп по длительности сохранения антител к возбудителю COVID-19: антитела сохранялись в крови донора до 3 мес., 3 мес. 1 день — 6 мес., 6 мес. 1 день — 9 мес., 9 мес. 1 день — 12 мес., более 12 мес.

Результаты и обсуждение. У 42 доноров (19%) длительность иммунного ответа составила менее 3 месяцев, у 38 доноров (18%) — от 3 до 6 мес, у 32 доноров (15%) — от 6 до 9 мес, у 76 доноров (35%) — от 9 до 12 мес и у 28 доноров (13%) — более 12 мес. (рис. 1). Основываясь на полученных данных, можно сказать, что большую группу (35%) составили

доноры, в крови которых антитела сохранялись от 9 до 12 мес. Нельзя исключить вероятность повторных контактов с инфекцией в течение указанного срока сохранения антител. Поскольку в период исследования наблюдалось активное распространение SARS-CoV-2 по территории России, регистрировался большой процент инфицированных, сменяли друг друга эпидемиологические волны, менялись штаммы вируса. Проведение анкетирования доноров позволило исключить из выборки тех, кто был вакцинирован для того, чтобы оценить исключительно длительность естественно приобретенного иммунитета.

Закключение. Основываясь на полученных данных, можно сказать, что продолжительность иммунного ответа к возбудителю COVID-19 у доноров крови и ее компонентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России оказалась высокой. У 48% доноров антитела к SARS-CoV-2 сохранялись более 9 мес.

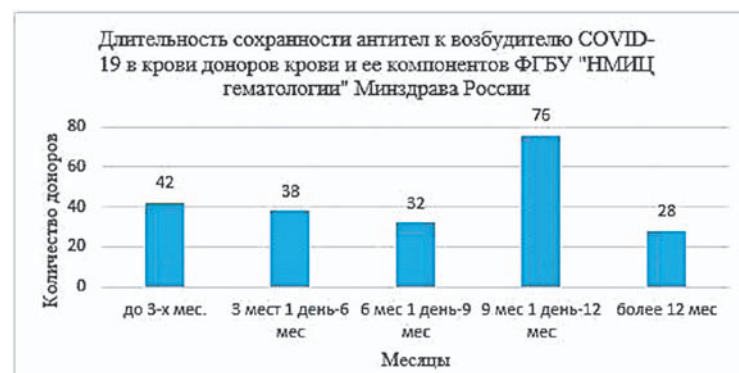


Рис. 1 Длительность иммунного ответа к SARS-CoV-2 у доноров крови и ее компонентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Суренков А. А., Двирнык В. Н., Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Орел Е. Б., Зозуля Н. И., Паровичникова Е. Н.

АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЛАБОРАТОРИЙ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПРИОБРЕТЕННОЙ ГЕМОФИЛИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Приобретенная гемофилия (ПГ) — это редкое гипокоагуляционное нарушение плазменного гемостаза, характеризующееся образованием ингибирующих антител к эндогенному FVIII и клинически проявляющееся спонтанными и/или посттравматическими, нередко жизнеугрожающими кровотечениями различной локализации. Согласно данным литературы, заболевание встречается с частотой 1–4 случая на 1 млн. населения в год. Лабораторная диагностика ПГ заключается в соблюдении поэтапного алгоритма, включающего выполнение скрининговых (АЧТВ, протромбин по Квику, ТВ, фибриноген), уточняющих (активность FVIII, FIX, FXI, FXII, vWF) и специальных (титр ингибитора FVIII по Бетесда) коагулологических тестов.

Цель работы. Оценить диагностические возможности лабораторий 3-го уровня субъектов Российской Федерации по выполнению коагулологических исследований, необходимых для верификации диагноза ПГ.

Материалы и методы. Оценка лабораторий субъектов осуществлялась с 2019 по 2023 г. сотрудниками мобильной рабочей группы ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России посредством очного визита и заполнения ранее утвержденного чек-листа. В ходе выездных мероприятий оценивалось оснащение лабораторий, а также выполнение скрининговых, уточняющих и специальных диагностических исследований. Анализ данных проводился по 8 федеральным округам, включая 88 субъектов Российской Федерации (за исключением города Москвы).

Результаты и обсуждение. Скрининговые тесты плазменного звена системы гемостаза были доступны в лабораториях всех

федеральных округов Российской Федерации. Однако в 3 из 88 субъектов (3%) исследования выполнялись не в полном объеме, что обусловлено временной неисправностью оборудования на момент визита сотрудников мобильной рабочей группы. Определение активности FVIII выполнялось в 59 из 88 субъектов (67%). Развернутая дифференциальная факторная диагностика с возможностью определения активности FVIII, FIX, FXI, FXII, vWF была реализована только в 28 из 88 субъектов (32%). Определение титра ингибитора FVIII по методу Бетесда выполнялось в 23 из 88 субъектов (26%). В лабораториях 13 из 88 субъектов (15%) используются полуавтоматические коагулометры (по причине отсутствия, неисправности или не введения автоматических анализаторов в эксплуатацию). В соответствии с Приложением №4 «Стандарт оснащения клиникодиагностических лабораторий» к приказу Минздрава России №464н от 18.05.2021 «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований» в коагулологическом разделе лабораторий 3 уровня предусмотрено оснащение автоматическими коагулометрами.

Заключение. Представленные данные демонстрируют низкие диагностические возможности лабораторий регионов по выполнению поэтапной коагулологической диагностики ПГ (менее 1/3 субъектов способны осуществить дифференциальную диагностику заболевания), что способствует несвоевременной верификации диагноза, отсроченному назначению лечения и риску возникновения опасных для жизни пациента кровотечений. Отсутствие автоматизированного оборудования сказывается на скорости, объемах и качестве выполнения диагностических исследований.

Таскаева Е. И.¹, Галимов М. Л.¹, Багин В. А.², Балтаев А. О.¹, Захарова Т. Н.¹

РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ДОНАЦИЯМИ

¹ГАЗУ СО «ОСПК», ²ГАЗУ СО «ГКБ № 40»

Введение. Обеспечение достаточных запасов донорской крови требует интенсивного рекрутирования доноров. Несмотря на отработанные процедуры заготовки донорской крови и понятные физиологические механизмы реакции донорского организма на кровопотерю, периодически регистрируются реакции и осложнения ассоциированные с донациями.

Цель работы. Оценить частоту и структуру развившихся в ближайшем постдонационном периоде реакций и осложнений.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ донаций, в период с января 2019 года по декабрь 2020 года. При проведении исследования оценивались пол, категория донора (первичный/повторный), вид развившегося осложнения. Ограничения исследования: исследование имело ряд ограничений, связанных с отсутствием, на момент проведения исследования, нормативных документов, утверждающих классификацию, порядок регистрации и обработки развивающиеся в постдонационном периоде осложнения. В исследовании не учтены реакции, развившиеся в период взятия образца капиллярной крови, а также постдонационные осложнения развившиеся за пределами ГАЗУ СО «ОСПК».

Результаты и обсуждения. Проанализировано 45 278 донаций, в том числе 43 702 донации цельной крови, 842 афереза плазмы и 734 афереза тромбоцитов. По структуре донорских кадров — 29 318 (60,46%) мужчин и 15 960 (39,54%) женщины. Всего зарегистрировано 874 случая реакций, что составило 1,93% от числа всех донаций (193 случая на 10 000 донаций). По виду донации 871 случай связан с донацией цельной крови (1,99%), 2 случая осложнений связаны с донацией плазмы (0,23%) и 1 случай — с аферезом тромбоцитов (0,13%). В 27 случаях, развитие ВВР привело к преждевременному прекращению донации у мужчин и в 11 у женщин ($p=0,067$). Треть всех случаев

осложнений (31,99%) составили реакции, развившиеся у первичных доноров. Среди 280 первичных доноров, у которых зарегистрированы постдонационные реакции — 168 (60%) мужчины. При сопоставлении частот возникновения постдонационных реакций в разрезе гендерных различий, представленных в таблице, достоверных различий не выявлено. В ходе проведения процедуры плазмафереза — зарегистрированы 2 случая цитратной интоксикации, не сопровождавшихся потерей сознания или клиническизначимым угнетением гемодинамики. Единственное, зарегистрированное нами осложнение в ходе проведения тромбоцитафереза представляло собой развитие клиники ВВР без потери сознания.

Заключение. 1. Исследование продемонстрировало частоту и характер возникающих в раннем постдонационном периоде реакций и осложнений. При этом, частота таких осложнений, по нашим данным, согласуется с таковыми в зарубежной литературе. 2. Исследование показало необходимость дальнейшего изучения реакций и осложнений, развивающихся в поздний постдонационный период, а также способов для их профилактики.

Таблица. Частота зарегистрированных осложнений

Вид реакции	Мужчины (n=493)	Женщины (n=381)	p
ВВР без потери сознания	444 (90,1)	345(90,6)	0,324
ВВР с потерей сознания	40(8,1)	31 (8)	1.000
Гипертонический криз	5 (1)	2 (0,5)	0,705
ВВР с травмой	1 (0,2)	1 (0,3)	1.000
Бронхоспазм	1 (0,2)	1 (0,3)	1.000
ВВР с неврологическими симптомами	0	1(0,3)	0,436
Цитратная реакция	2 (0,4)	0	0,523

Теляшов М. А., Накостоев И. М., Никулина О. Ф., Цветаева Н. В., Лукина Е. А., Кураева Ю. И., Спицын В. К., Гапонова Т. В.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИММУНОСОРБЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНОГО С ПЕРВИЧНОРЕФРАКТЕРНОЙ ФОРМОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Лечение резистентной формы идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) является актуальной задачей клинической гематологии. В патогенезе заболевания ключевую роль играют аутоантитела, направленные против структурных антигенов тромбоцитов. Одним из методов снижения аутоантител является их «физическая элиминация» методами экстракорпоральной гемокоррекции, к которым относится иммуносорбция.

Цель работы. Оценить эффективность иммуносорбции у больного с первично-рефрактерной формой ИТП.

Материалы и методы. Пациент 35 лет с глубокой тромбоцитопенией (3–6 тыс./мкл), эпидурально-субгалеальной гематомой, требующей оперативного лечения. ИТП диагностирована в возрасте 3 лет. Первичная рефрактерность к терапии глюкокортикостероидами, спленэктомии, длительной терапии элтромбопагом (максимальное повышение до 20 тыс./мкл), ромиплостимом и ритуксимабом. В 2002 г. была выявлена гематома в теменной области справа. После трансфузионной подготовки компонентами крови и активированным VII фактором свертывания крови было проведено оперативное лечение — удаление внутричерепной гематомы. В сентябре 2022 г. выявлена эпидурально-субгалеальная гематома на уровне послеоперационного костного дефекта, которая постепенно увеличивалась в размерах. Больной был консультирован нейрохирургом, показано оперативное лечение эпидуральной гематомы. Однако количество тромбоцитов не позволяло выполнить нейрохирургическую операцию. Учитывая высокий уровень тромбоцитассоциированных антител (более 1500%), обсуждался вопрос проведения плазмафереза, однако учитывая риск

геморрагических осложнений было решено провести терапию методом иммуносорбции (селективное удаление IgG). Иммуносорбция проводилась на аппарате Spectra Optia (Terumo BCT) с использованием колонки Иммуно-Адсопак (Покард). Одна колонка позволяет выполнить до 5 процедур у одного пациента и возможно использование 2 колонок за одну процедуру для увеличения объема обрабатываемой плазмы. За одну процедуру обрабатывалось от 2 до 4 литров плазмы пациента. Всего было выполнено 6 процедур.

Результаты и обсуждение. После 1-й процедуры отмечалось повышение количества тромбоцитов до 13 тыс./мкл. Количество тромбоцитассоциированных антител снизилось до 720% после 3-й процедуры. С целью подготовки больного к нейрохирургической операции после 5-й процедуры пациенту был назначен элтромбопаг в дозе 75 мг и после 6-й было перелито 6 доз концентрата тромбоцитов. В результате лечения количество тромбоцитов повысилось до 66 тыс./мкл после трансфузии и более 200 тыс./мкл через день без трансфузии, что позволило успешно провести нейрохирургическую операцию без дополнительной трансфузионной поддержки.

Заключение. Иммуносорбция позволяет существенно снизить уровень аутоантител, что может способствовать повышению уровня тромбоцитов у пациентов с рефрактерным течением ИТП. Преимуществом метода иммуносорбции по сравнению с плазмаферезом является селективность методики — удаляются только иммуноглобулины и циркулирующие иммунные комплексы, что исключает влияние на плазменный гемостаз и не требует замещения какими-либо инфузионными или трансфузионными средами.

Токмакова К. А., Купряшов А. А.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕТАЛЛОПРОТЕАЗЫ ADAMTS-13 ПРИ ОЦЕНКЕ РИСКА ТРОМБОЗОВ В КАРДИОХИРУРГИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Введение. В кардиохирургии врожденных пороков сердца вероятность тромбозов составляет до 40%, а развития синдрома полиорганной недостаточности — 17,9%. Низкая скорость протеолиза мультимера фактора фон Виллебранда, ввиду малой активности ADAMTS-13 приводит к формированию приобретенной тромбоцитической микроангиопатии. Однако данный механизм не всегда учитывается в генезе, как тромбоцитических событий, так и СПОН.

Цель работы. Изучить роль активности металлопротеазы ADAMTS-13 в развитии послеоперационных осложнений у детей при коррекции врожденных пороков сердца.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 55 пациентов первого месяца жизни с поздней тромбоцитопенией после хирургического лечения врожденного порока сердца без искусственной перфузии, которые были отобраны последовательно, в соответствии с критерием включения (тромбоциты менее $100 \times 10^9/\text{л}$). Конечными точками исследования являлись: синдром полиорганной недостаточности, ранние тромбоцитические осложнения, госпитальная летальность. Для всех пациентов была проведена количественная оценка сыровоточного содержания компонентов эндотелиального гликокаликса (синдекан-1; гепарансульфат, ИППФ (нг/мл)), определена активность металлопротеазы ADAMTS-13. Прогноз переменных проведен в рамках одно- и многовариантной бинарной логистической регрессии.

Результаты и обсуждение. Маркеры эндотелиального повреждения имели прогностическую значимость для развития ранних послеоперационных тромбоцитических осложнений: синдекан-1 (AUC=0,731 [95%ДИ 0,494–0,968]; $p=0,005$), гепарансульфат (AUC=0,659 [95%ДИ 0,507–0,811]; $p=0,04$). Также, прогностическое значение в развитии тромбозов имела гиперлактатемия (AUC=0,735 [95%ДИ 0,538–0,932]; $p=0,019$). Вероятность госпитальной летальности определяла концентрация ингибитора пути тканевого фактора (AUC=0,742 [95%ДИ 0,585–0,900]; $p=0,003$). Низкая активность металлопротеазы ADAMTS-13 являлось прогностически значимым в отношении развития тромбоцитопении (тромбоциты менее 100×10^9), (AUC=0,692 [95%ДИ 0,528–0,932]; $p=0,019$), точка разделения составила 1,0 нг/мл. Также для тромбоцитопении прогностически значимой являлась гиперлактатемия (AUC=0,773 [95%ДИ 0,584–0,963]; $p=0,005$).

Заключение. Тромбоцитопению у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца следует рассматривать не только в аспекте риска геморрагических событий, но и как тромбоцитопению потребления в ходе тромбоцитического процесса. Одним из клеточно-молекулярных механизмов развития тромбоцитопении в раннем послеоперационном периоде является эндотелиальное повреждение с последующей малой активностью металлопротеазы ADAMTS-13.

Токмакова К. А., Купряшов А. А.

ПОЗДНЯЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ – МАРКЕР ТРОМБОЗА У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА СЕРДЦЕ

НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Введение. Одним из клеточно-молекулярных механизмов тромбообразования с вовлечением тромбоцитарного звена гемостаза является ТТП-подобный синдром, возникающий при участии

протеаз системы комплемента. Поздняя послеоперационная тромбоцитопения при этом является отражением процессов повреждения эндотелия, в ходе которого, тромбоциты как могут быть

участниками тромбообразования, так и репаративных процессов в эндотелии.

Цель работы. На модели пациента кардиохирургического стационара изучить клеточномолекулярные механизмы развития тромбоцитопении послеоперационного периода.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное обсервационное исследование образцов крови 59 пациентов, имеющих перманентные лабораторные явления тромбоцитопении после перенесенной хирургической коррекции патологии сердца и сосудов. Критерии включения: тромбоцитопения с числом тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ или внезапное более чем двукратное их снижение. Конечные точки: развитие тромботических осложнений раннего послеоперационного периода, госпитальная летальность. Оценивались количественные характеристики протеаз системы комплемента, молекул клеточной адгезии, селектинов, эндогенных антикоагулянтов, их взаимосвязь внутри групп, а также прогностическая значимость в отношении развития конечных точек.

Результаты и обсуждение. Тромботические осложнения выявлены в 32,2% наблюдений, гипоксия отмечена в 55,9% наблюдений, летальность составила 36,6%. Наименьшее число тромбоцитов предсказывалось на основании концентрации гепарансульфата ($\beta = -0,277$, $p = 0,034$), Clq ($\beta = 0,298$, $p = 0,022$), фактора Н ($\beta = 0,397$, $p = 0,002$), МАК

($\beta = 0,311$, $p = 0,017$) и тромбомодулина ($\beta = -0,43$, $p = 0,001$). Развитие тромбозов предсказывала концентрация синдекана-1, площадь под ROC-кривой равна 0,662 (95%ДИ 0,511–0,812, $p = 0,046$), точка разделения соответствовала 7,3 нг/мл; чувствительность=73,7%, специфичность=55,0%, прогностическая ценность положительного результата=43,8%, прогностическая ценность отрицательного результата=18,5%. Концентрацию синдекана-1 предсказывали C3a ($\beta = -0,258$, $p = 0,048$), C5a ($\beta = -0,339$, $p = 0,009$), МАК ($\beta = -0,273$, $p = 0,037$), гепарансульфат ($\beta = 0,528$, $p < 0,0001$), тромбомодулин ($\beta = 0,51$, $p < 0,0001$), ИПТФ ($\beta = 0,67$, $p < 0,0001$), а в рамках многовариантной модели — концентрации C5a , тромбомодулина и ИПТФ. Предикторами госпитальной летальности являлись концентрации синдекана-1, гепарансульфата, ингибитора пути тканевого фактора и тромбомодулина. При проведении ROC-анализа показано, что концентрация синдекана-1 позволяет удовлетворительно предсказывать летальность (AUC=0,712, 95%ДИ 0,569–0,855, $p = 0,007$), точка разделения соответствует концентрации синдекана 1 7,3 нг/мл (чувствительность=76,2%, специфичность=57,9%, прогностическая ценность положительного результата=50%, прогностическая ценность отрицательного результата=18,5%).

Заключение. В ряде случаев позднюю тромбоцитопению послеоперационного периода следует рассматривать как вторичную, развивающуюся в ответ на комплементопосредованное повреждение эндотелия.

Торопова И. Ю.¹, Лазарева О. В.², Белорусов А. Е.¹, Лапин В. А.¹

РЕАНИМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ (ЗСК) В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

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

Введение. Интенсификация программ химиотерапии в гематологии сопряжена с высоким риском развития тяжелой органной токсичности. В связи с этим возрастает число больных, требующих проведения интенсивной терапии. Базовую сопроводительную терапию пациента с ЗСК проводит врач-гематолог в специализированном отделении. Однако, часть пациентов, в связи с развитием критических состояний, переводятся в ОРИТ.

Цель работы. Охарактеризовать группу пациентов, переведенных в ОРИТ из гематологического отделения, а также причины смерти умерших пациентов.

Материалы и методы. За период с I.2023 по XII.2023 года в отделении гематологии ЯОКБ было пролечено 719 пациентов, из них 50 пациентов (7%) с гемобластомами на разных этапах цитостатического воздействия с жизнеугрожающими осложнениями были переведены в ОРИТ. Лечение пациентов проводилось по поводу ММ-13, ОЛ-15, НХЛ-14, ХМПЗ с трансформацией в ОЛ-2, ХЛЛ-3, лимфомы Ходжкина-1, МДС-1, агранулоцитоз -1; распределение по полу 1:1; 2/3 пациентов были вне ремиссии/с прогрессией заболевания. Переведено в ОРИТ 50 пациентов, из них 43 погибли (6%); 7 — живы.

Результаты и обсуждение. За анализируемый период из 50 пациентов, переведенных в ОРИТ, 7 пациентов живы, погибли 43 (6%), что указывает на высокую частоту жизнеугрожающих осложнений и смерть от них. Среди умерших, наиболее частой причиной смерти была острая дыхательная недостаточность вследствие пневмонии

(23 из 43 (53,5%)), септического шока (5 из 43 (11,6%)), ТЭЛА (4 из 43 (9,3%)), опухолевая интоксикация — 8 пациентов (16,3%), 2 — хроническая почечная недостаточность, инфаркт миокарда — 12 пациентов. Среди 7 выживших причинами перевода в ОРИТ были: посттрансфузионные осложнения (4); реакции, связанные с введением лекарственных препаратов (2), у 1 — ОНМК, 3 — септический шок (в ремиссии заболевания).

Заключение. Анализ данных показал достаточно высокий показатель смертности, обусловленный преимущественно инфекционными осложнениями у пациентов с гемобластомами, что составило 65% всех причин смерти. Недостаток клинического опыта, отсутствие оперативной информации о верифицированных возбудителях и их антибиотикочувствительности, четких внедренных в работу алгоритмов ведения гематологических больных значимо повлияли на выживаемость пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови на разных этапах ведения. Показана высокая востребованность автоматизированной микробиологической лаборатории, круглосуточных дежурств врачей-гематологов, внедрение СОП и протоколов терапии инфекционных осложнений у больных с гемобластомами, что позволит в кратчайшие сроки определить возбудителя инфекции и незамедлительно начать этиотропную терапию. Дополнительно необходимо внедрять принципы взаимодействия врачей-реаниматологов и гематологов, обучать специалистов ведению пациентов с заболеваниями системы крови, что позволит улучшить показатели выживаемости больных.

Трацевская Ж. В., Глинкина С. А., Чеботарев Д. И., Ковригина А. М.

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОИДНОЙ/ЛИМФОИДНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ, РЕАРАНЖИРОВКАМИ ГЕНОВ *PDGFRA* И *PDGFRB*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В настоящее время генетическими аномалиями, определяющими патогенез миелоидных/лимфоидных неоплазий (М/Л Н) с эозинофилией являются реаранжировки *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCMI-JAK2*. При этом спектр генетических аномалий, включающих реаранжировки генов тирозинкиназных рецепторов, постоянно расширяется. В то же время морфологические особенности костного мозга при различных генетических вариантах М/Л Н с эозинофилией описаны недостаточно, что может приводить к ошибочной диагностике других миелоидных неоплазий у пациентов данной группы.

Цель работы. Охарактеризовать морфологические изменения костного мозга на материале трепанобиоптатов пациентов с миелоидной/лимфоидной неоплазией с эозинофилией и реаранжировками *PDGFRA* и *PDGFRB*, выявить морфологические признаки для дифференциальной диагностики с системным мастоцитозом.

Материалы и методы. В патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проведено гистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследование на трепанобиоптатах костного мозга 4-х пациентов (М:Ж — 3:1,

медиана возраста 50 лет) с подтвержденными реаранжировками генов *PDGFRA* и *PDGFRB*.

Результаты и обсуждение. Проведен ретроспективный анализ 4 случаев М/Л Н с эозинофилией и реаранжировками *PDGFRA/PDGFRB* (А/В). В случаях М/Л Н с эозинофилией (А) наряду с выраженной эозинофильной инфильтрацией костного мозга отмечались морфологические признаки, сходные с системным мастоцитозом: наличие рыхлых паратрабекулярных скоплений веретеновидных мастоцитов (Tryptase+, CD117+), но преимущественно с округло-овальными ядрами, коэкспрессией CD25, расположенных в участках фиброзированной стромы и четко очерченные лимфоидные скопления из мелких

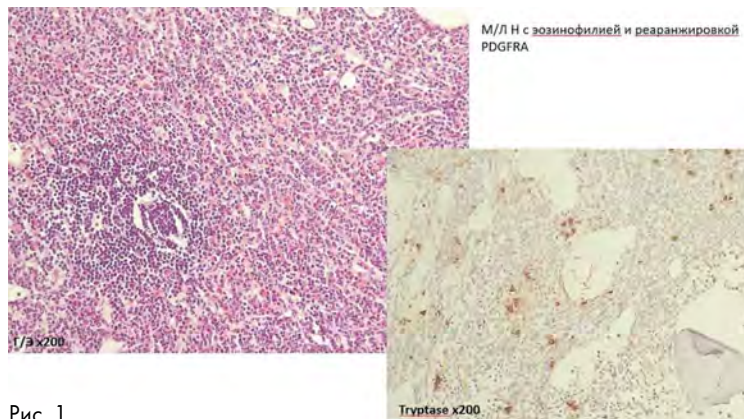


Рис. 1

клеток; но в отличие от системного мастоцитоза скопления содержат менее 15 мастоцитов, а клетки с округло-овальными ядрами многочисленны. При М/Л Н с эозинофилией (В) количество aberrantных (CD25+) мастоцитов с округло-овальными ядрами также увеличено, но без формирования рыхлых скоплений.

Заключение. М/Л Н с эозинофилией и реаранжировками *PDGFRA/PDGFRB* — крайне редкое заболевание, морфологическая картина в костном мозге чрезвычайно полиморфна и требует дифференциальной диагностики с другими миелоидными неоплазиями, в том числе, с системным мастоцитозом с выраженной эозинофильной инфильтрацией в костном мозге и/или эозинофилией.

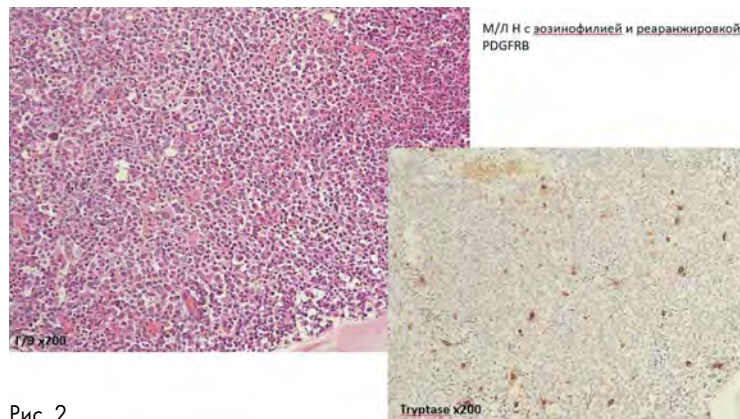


Рис. 2

Федорова Л. В., Лепик К. В., Чекалов А. М., Кондакова Е. В., Борзенкова Е. С., Байков В. В., Гусак А. А., Моисеев И. С., Михайлова Н. Б., Кулагин А. Д.

ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА И НЕОПРЕДЕЛЕННЫМ ОТВЕТОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ PD-1-ИНГИБИТОРАМИ

НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой, ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова

Введение. В настоящее время проблема оценки ответа на фоне иммунотерапии PD-1 ингибиторами у пациентов с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) остается крайне актуальной. Критерии LYRIC внедряют понятие неопределенного ответа (НО), которое подразумевает возможность роста опухоли, появления новых очагов или увеличения метаболической активности в рамках псевдопрогрессирования опухоли и позволяет продолжить эффективное лечение. Тем не менее данные критерии остаются малоизученными и редко применяются в рамках исследований и реальной клинической практики, а прогноз пациентов, достигших НО на иммунотерапию, требует уточнения.

Цель работы. Проанализировать прогноз пациентов с рефрактерной и рецидивирующей (р/р) кЛХ, развивших НО на фоне иммунотерапии PD-1-ингибиторами.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 165 пациентов с р/р кЛХ, получивших монотерапию ниволумабом (Ниво) в дозе 3 мг/кг и 40 мг. Ответ оценивался методом ПЭТ-КТ при помощи критериев LYRIC каждые 3 месяца. Проанализированы общая (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ), а также структура ответа после продолжения терапии у пациентов, достигших НО на этапе первой оценки (3 месяца). Дополнительно оценен лучший ответ на терапию Ниво, в том числе НО, и проведено сравнение длительности ОВ и времени до начала следующей терапии (ВСТ) при достижении НО или частичного ответа (ЧО) в качестве лучшего ответа на терапию.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста пациентов составила 37 (20–67) лет, соотношение мужчин/женщин 76/89 (46/54%), другая характеристика группы представлена в таблице 1. Доза Ниво была 3 мг/кг у 112 (68%) пациентов, 40 мг у 53 (32%). Медиана наблюдения составила 61 (11–93) мес. На момент первой оценки ответа 58 (35%) пациентов достигли НО. Трансформация ответа

при продолжении Ниво представлена на рисунке 1. Медиана ОВ не была достигнута, 5-летняя ОВ составила 89,2%, медиана БПВ составила 17,5 мес, 5-летняя БПВ — 6%. В качестве лучшего ответа ПО был достигнут у 56 (34%), ЧО — 53 (32%), СЗ — 10 (6%), ПЗ — 13 (8%) и НО — 33 (20%) пациентов. При сравнении ОВ и ВСТ в группе

Таблица. Характеристика пациентов на момент начала терапии ниволумабом

Характеристики	n=165
Медиана возраста, диапазон	29 (18–59)
Пол, женщины/мужчины (%)	76/89 (46/54)
Ауто-ТГСК в анамнезе, n (%)	58 (35)
Брентуксимаб ведотин в анамнезе, n (%)	78 (47)
Медиана линий предшествующей терапии, n, диапазон	4 (1–10)
В-симптомы, n (%)	96 (58)
ECOG статус, n (%)	
0–1	105 (64)
2–4	60 (36)
Массивная опухоль, n (%)	15 (9)
Стадия заболевания, n (%)	
II	22 (13)
III–IV	143 (87)
Статус заболевания, n (%)	
Прогрессирование (ПЗ)	135 (82)

Рисунок 1. Трансформация НО в процессе лечения



пациентов, достигших НО и ЧО как наилучшего ответа на терапию, не было получено статистически значимых различий (5-летняя ОВ 97% vs 89,7%, $p=0,265$; медиана ВСТ 11,0 vs 12,7 мес. и 5-летняя ВСТ 0 vs 5%, $p=0,246$).

Заключение. Значительная часть пациентов демонстрирует достижение НО на различных этапах терапии, в том числе в момент первого

рестадирования, в то время как продолжение терапии индуцирует углубление ответа у части больных. При этом прогноз пациентов, достигших НО в качестве наилучшего, не отличается от ЧО. Таким образом, для того чтобы не допустить отмену эффективной терапии, необходимо активное использование критериев LYRIC, в том числе для накопления данных о прогнозе пациентов, достигших НО.

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

ВЛИЯНИЕ ГИПОФЕРРЕМИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Введение. Дефицит железа, встречающийся более чем у 70% населения, нередко отождествляется с анемией. Однако до сих пор ведутся споры о том, влияет ли данное состояние, не сопровождающееся анемией, на неблагоприятный прогноз для жизни кардиохирургических больных.

Цель работы. Целью данного исследования было изучение связи между латентным дефицитом железа перед операцией и послеоперационными исходами у этих пациентов.

Материалы и методы. В исследование включены 307 больных, которые последовательно перенесли операции в условиях искусственного кровообращения в 2021 году. Критерием диагностики гипохромии являлась концентрация ферритина менее 100 нг/мл или менее 300 нг/мл при насыщении трансферрина менее 20%. Из исследования исключены больные младше 18 лет, пациенты с инфекционным эндокардитом и концентрацией ферритина более 500 нг/мл.

Результаты и обсуждение. Частота гипохромии составила 70,7% ($n=217$). Она сочеталась с анемией в 59,4% ($n=129$) случаев.

Доля больных с гипохромией без анемии составила 40, 6% ($n=88$). Исходный желездефицит, основанный на показателях ферритина и насыщения трансферрина, не влиял на развитие неблагоприятных исходов пациентов. Однако тяжесть сердечной недостаточности у пациентов с желездефицитом была значимо выше ($p=0,049$), а сывороточный ферритин менее 100 мкг/л в отдельности ассоциировался с большей тенденцией развития почечной недостаточности в послеоперационном периоде ($p=0,094$). При этом анемия не утрачивала самостоятельное прогностическое значение. Отмечена тенденция к более длительному пребыванию на ИВЛ больных с гипохромией (16,7 [8,98; 21,53] час. vs 13,4 [8; 18] час., $p=0,088$).

Заключение. По итогу нашего исследования можно сделать 2 вывода. Результаты лечения неанемичных пациентов после операции на сердце с искусственным кровообращением не зависят от наличия желездефицита или используемые критерии определения дефицита железа не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью.

Цаур Г. А.¹, Пермикин Ж. В.², Котов И. С.³, Вержбицкая Т. Ю.¹, Мухачева Т. А.⁴, Нохрина Е. С.⁴, Пономарев А. И.¹, Попов А. М.⁵, Зеркаленкова Е. А.⁵, Ольшанская Ю. В.⁵, Цвиренко С. В.³, Фечина Л. Г.¹

ПЕРЕСТРОЙКИ ГЕНА *CRLF2* У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ. ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

¹Областная детская клиническая больница, Институт медицинских клеточных технологий, ²Областная детская клиническая больница, Уральский государственный медицинский университет, ³Уральский государственный медицинский университет, ⁴Областная детская клиническая больница, ⁵НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева

Введение. *BCR::ABL1*-подобный ОЛЛ — ОЛЛ, при котором отсутствует транслокация $t(9;22)(q34;q11)$ или ее молекулярный аналог — химерный ген *BCR::ABL1*, но при этом профиль экспрессии определенных генов идентичен Ph-позитивному ОЛЛ. Наиболее часто среди всех генетических подгрупп *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ выявляются перестройки *CRLF2*.

Цель работы. Оценить различные диагностические подходы к выявлению перестроек гена *CRLF2* при ОЛЛ у детей. Оценить вклад перестроек гена *CRLF2* в прогноз ОЛЛ при лечении по протоколу ALL-MB 2015.

Материалы и методы. В работу было включено 124 пациента (64 мальчика и 60 девочек) в возрасте 1,217,6 лет (медиана 5,3 л) с диагнозом ОЛЛ из В-линейных предшественников, которые проходили первичную диагностику в ОДКБ г. Екатеринбурга и НМИЦ ДГОИ им Д. Рогачева. Всем пациентам проводилось определение экспрессии белка TSLPR методом проточной цитометрии, ОТ-ПЦР для выявления химерного гена *P2RY8::CRLF2* и FISH с использованием флуоресцентных зондов, позволяющих выявлять перестройки *CRLF2*, химерные гены *P2RY8::CRLF2* и *IGH::CRLF2*. Анализ выживаемости проводился методом Каплана-Майера с использованием лог-ранк критерия, также рассчитывали кумулятивную частоту рецидива (КЧР) и смерти, связанной с лечением (КЧСм).

Результаты и обсуждение. Наиболее информативным для оценки экспрессию TSLPR оказался традиционный порог позитивности ИФТ-теста, равный 20%. При этом чувствительность составила 92,1% (95%ДИ 78,6–98,3%), специфичность 96,5% (95%ДИ 90,1–99,3%), а диагностическая эффективность теста 0,95. Качественная

сопоставимость результатов проточной цитометрии на экспрессию TSLPR с выявлением перестроек гена *CRLF2* молекулярно-генетическими методами (ОТПЦР, FISH) составила 94,3% (117 из 124 пациентов). Выявлено 7 дискордантных случаев, 3 (2%) из которых были позитивными по данным молекулярногенетических методов и негативными по данным проточной цитометрии, а 4 (3%) молекулярно-генетическими методами. В одном из 4 случаев, позитивных по данным проточной цитометрии и негативных по данным МГИ, была выявлена внутрихромосомная амплификация 21 (iAMP21). Интересно отметить, что в одном *CRLF2*-позитивном случае по данным всех методов была также детектирована iAMP21. Различий в выявлении *P2RY8::CRLF2* методами ОТ-ПЦР и FISH не выявлено. В 1 случае был выявлен редкий транскрипт *P2RY8::CRLF2* (e3–e1). Прогностическая роль перестроек *CRLF2* определена у 61 пациента с ОЛЛ. БСВ составила 61%±9%, ОВ — 94%±4%, КЧР 36%±9,1%, КЧСм 3,3%±2,3%. БСВ пациентов с перестройками гена *CRLF2* существенно различалась в зависимости от достижения МОБнегативности к окончанию индукционной терапии протокола ALL-MB 2015 (день 36). У МОБнегативных пациентов ($n=30$) БСВ достигла 93%±7%, в то время как среди МОБ+позитивных ($n=17$) БСВ была 29%±14% ($p=0,0072$).

Заключение. Скрининг на экспрессию TSLPR, хотя и позволяет выявлять большую часть пациентов с перестройками *CRLF2*, дает как ложно-позитивные, так и ложнонегативные результаты, поэтому напрямую экстраполировать данные ИФТ в результаты молекулярно-генетических исследований некорректно. Наличие перестроек *CRLF2* связано с неблагоприятным прогнозом ОЛЛ у детей при лечении по протоколу ALL-MB 2015.

Цвирко К. С., Цветков Н. Ю., Бархатов И. М., Буг Д. С., Измайлова Е. А., Гиндина Т. Л., Морозова Е. В., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НИЗКОГО РИСКА

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

Введение. Миелодиспластический синдром (МДС) — гетерогенная группа миелоидных новообразований, характеризующихся неэффективным гемопоэзом и высоким риском прогрессии в острый лейкоз. Несмотря на относительно благоприятный прогноз, часть пациентов с МДС низкого риска прогрессируют в первые три года после постановки диагноза [Greenberg P.L. et al., 2012].

Цель работы. Провести исследование мутационного профиля пациентов в группе низкого риска МДС.

Материалы и методы. Исследование проводили на образцах костного мозга пациентов с МДС низкой группы риска, полученных при установлении диагноза, а также при прогрессировании заболевания. Секвенирование ДНК проводили с использованием системы Illumina NextSeq 2000 system.

Результаты и обсуждение. В исследование включены 34 пациента. Медиана возраста составила 50 (22–68) лет, соотношение мужчин и женщин — 14:20, медиана наблюдения — 1209 (210–3570) дней. Пятилетняя общая выживаемость в исследуемой когорте пациентов была 68% (95% ДИ: 48 — 83), 5-летняя выживаемость без прогрессирования — 55% (95% ДИ: 35 — 71). Пятилетняя кумулятивная частота прогрессирования и летальности без прогрессирования составила 35% (95% ДИ: 19–51) и 11% (95% ДИ: 3–26) соответственно. При исследовании первичных образцов мутации были зарегистрированы в 92 (53,5%) генах в панели из 172 генов. Мутации в 50 генах были обнаружены в единичных случаях, в то время как 42 гена были мутированы более

чем у одного пациента. Медиана количества выявленных мутаций составила 5 (2–9). Мутации затрагивали следующие гены: ответственные за сигналинг ($n=32$, 17,8%), модификацию гистонов ($n=31$, 17,3%), регуляцию транскрипции ($n=29$, 16,2%), сплайсинг РНК ($n=16$, 9%), метилирование ДНК ($n=8$, 4,5%), репарацию ДНК ($n=5$, 2,8%), с другими функциями ($n=58$, 32,4%). Наиболее часто мутированные гены: KMT2C ($n=10$, 5,6%), ASXL1 ($n=6$, 3,4%), DNMT3A ($n=5$, 2,8%), SETBP1 ($n=5$, 2,8%), SF3B1 ($n=5$, 2,8%). Хромосомные аномалии были обнаружены у 14 (41%) пациентов. Делеция длинного плеча 5-й хромосомы была выявлена у 5 (36%) пациентов, трисомия 8-й хромосомы — у 4 (28%), делеция длинного плеча 20-й хромосомы — у 3 (21%) и другие aberrации — у 2 (15%) больных. У всех 20 пациентов с нормальным кариотипом были выявлены генные мутации. Дополнительно было проведено сравнение мутационных профилей парных образцов от 7 пациентов, повторно обследованных в течение 5 лет до и во время прогрессирования заболевания. Медианы обнаруженных мутаций до и во время прогрессирования составили 6 (4–8) и 7 (4–10) мутаций соответственно. Исследования, выполненные на образцах костного мозга, полученных после прогрессирования МДС обнаружили 11 новых мутаций.

Заключение. Результаты исследования мутационного профиля пациентов с МДС низкого риска показали высокую генетическую гетерогенность заболевания. Установлено нарастание мутационной нагрузки при прогрессировании МДС, что может быть предиктором неблагоприятного течения заболевания у этих пациентов.

Чекалов А. М., Попова М. О., Цыганков И. В., Рогачева Ю. А., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Байков В. В., Кулагин А. Д.

НИВОЛУМАБ В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ/РЕФРАКТЕРНОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

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

Введение. Вероятность развития лимфомы Ходжкина (ЛХ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией выше в 3–30 раз чем в общей популяции вне зависимости от приема антиретровирусной терапии (АРВТ), а стандарты лечения ЛХ на фоне ВИЧ в настоящий момент отсутствуют. Также остается открытым вопрос прогноза пациентов с ЛХ на фоне ВИЧ в сравнении с общей популяцией. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), в частности ниволумаб, продемонстрировали высокую эффективность и безопасность в терапии, рецидивирующей/рефрактерной (р/р) ЛХ, однако данные в популяции пациентов с р/р ЛХ на фоне ВИЧ ограничены несколькими клиническими наблюдениями.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность применения ниволумаба у пациентов с р/р ЛХ на фоне ВИЧ.

Материалы и методы. В исследование было включено 10 пациентов с р/р ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции, получавших лечение в НИИ Детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой с 2017 по 2023 г. Мужчины составили 80%, медиана возраста — 39 лет (28–58). Медиана числа предшествующих линий терапии составила 3 (1–4). Медиана количества CD4 клеток на момент начала терапии ниволумабом — 402 кл/мкл (111–770). На момент начала терапии ниволумабом все пациенты получали АРВТ. Ниволумаб в фиксированной дозе 40 мг получали 4 пациента (40%), комбинированную терапию — 5 пациентов: бендамустин+гемцитабин — 2 (20%), бендамустин — 2 (20%), BeGeV — 1 (10%). В 4 случаях ниволумаб использовался в качестве bridge-терапии перед ауто-ТГСК. Медиана

введений ниволумаба составила 21 (2–48). Медиана наблюдения составила 27 месяцев (7–74). Первичной конечной точкой был общий ответ на терапию ниволумабом. Вторичные точки — токсичность, общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) в течение 24 месяцев от начала терапии ниволумабом. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0) были использованы для оценки токсичности и иммуноопосредованных эффектов. Критерии LYRIC использовались для оценки ответа по ПЭТ-КТ. Анализ ОВ и ВБП проводился с использованием метода Каплан — Мейер.

Результаты и обсуждение. Общий ответ на проводимую терапию в данной когорте составил 90% (полный ответ — 80%, частичный ответ — 10%, неопределенный ответ — 10%). Рецидив/прогрессирование ЛХ наблюдался у 7 (70%) пациентов, которым в дальнейшем проводилась различная комбинированная терапия: бендамустин — 7 (100%), гемцитабин — 2 (29%), брентуксимаб ведотин — 3 (43%), винбластин — 3 (43%), леналидомид — 1 (14%), ICE — 2 (29%). ОВ и ВБП через 24 месяца составили 100% и 64% (95% ДИ 38–100%) соответственно. Нежелательные явления, связанные с лечением, наблюдались в 1 случае: аутоиммунный тиреоидит 2 степени по CTCAE 5.0, контролируемый на фоне заместительной терапии.

Заключение. Предварительные результаты данного исследования продемонстрировали эффективность и безопасность применения ниволумаба при лечении р/р ЛХ на фоне ВИЧ. Необходимо проведение исследования на большей популяции пациентов.

Черкашина А. Н., Рудакова Т. А., Власова Ю. Ю., Морозова Е. В., Волков Н. П., Жоголев Д. К., Бейнарович А. В., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕНДАМУСТИНА В РЕЖИМЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПЕРЕД РОДСТВЕННОЙ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

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

Введение. Опция проведения родственной гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК)

в связи с отсутствием полностью совместимого родственного/неродственного донора и необходимостью ТГСК по жизненным

показаниям становится все более распространенной. Остается актуальной проблема первичного неприживания трансплантата (ПНТ), что в свою очередь повышает длительность агранулоцитоза и риск инфекционной летальности. Широкую распространенность в рамках режима кондиционирования (РК) имеет комбинация флударабина (Флу) и бусульфана (Бу). Известно, что комбинация Флу и бендамустина (Бе) в качестве РК перед ТГСК при хроническом лимфолейкозе обеспечивает приживание даже в контексте гапло-ТГСК за счет эффективной деpleции Т-клеток. В рамках данной работы проведена оценка эффективности и безопасности комбинации ФлуБу с добавлением Бе в качестве РК для пациентов с высоким риском ПНТ.

Цель работы. Оценить эффективность добавления Бе к ФлуБу в качестве РК перед гапло-ТГСК у пациентов (пц), находящихся в ремиссии основного заболевания.

Материалы и методы. Исследование (NCT04942730) является проспективным и на данный момент включает 42 пц (табл.). Все пц получали РК ФлуБуБе (Флу 30 мг/м² Д-7,-6,-5,-4, -3,2; Бе 130 мг/м² Д-7,-6; Бу в зависимости от возраста и соматического статуса пациента); режим профилактики реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) циклофосамид, такролимус и микофенолата мофетил.

Результаты и обсуждение. Однолетняя общая выживаемость составила 66% (95%ДИ: 49,4–88,1); безрецидивная выживаемость — 63,2% (95%ДИ: 46,6–85,8). Кумулятивная частота (КЧ) приживания трансплантата составила 95% (95%ДИ: 79–99), при этом зарегистрирован 1 случай ПНТ. Медиана времени восстановления нейтрофилов >0,5×10⁹/л — 21 (14–31) день; тромбоцитов >20×10⁹/л — 22,5 (11–85) дней. Однолетняя КЧ рецидивов и безрецидивная летальность составили 10% (95%ДИ: 2,4–26) и 26% (95%ДИ: 11–45) соответственно. КЧ острой РТПХ I–II степени — 30% (95%ДИ: 16–46); КЧ острой РТПХ III–IV степени — 10% (95%ДИ: 3,1–25). Ранние посттрансплантационные осложнения включали: синдром выброса цитокинов с КЧ 33% (95%ДИ: 20–48), в т.ч. 1 случай лимфогистиоцитарного синдрома; 1 случай веноокклюзионной болезни печени. Наиболее

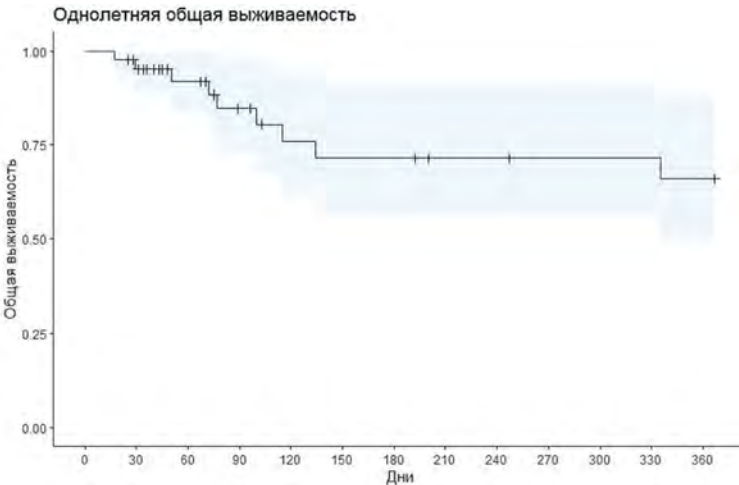


Рис. 1

частыми осложнениями оказались: бактериальная инфекция с КЧ 79% (95%ДИ: 61–90), при этом КЧ сепсиса — 30% (95%ДИ:16–46); КЧ инвазивного микоза — 20% (95%ДИ: 8,4–35); вирусная реактивация с КЧ 81% (95%ДИ: 56–93): цитомегаловирусной инфекции 51,7%, вируса герпеса 6-го типа 41,4%, вируса Эпштейна — Барр 6,9%.

Заключение. Достигнута первичная конечная точка исследования: оценена частота приживания и скорость гематологического восстановления после гапло-ТГСК. Добавление Бе в РК ФлуБу продемонстрировало низкую частоту ПНТ, однако отмечалась токсичность в виде высокой частоты инфекционных осложнений. Планируется оценка вторичных конечных точек в рамках проводимого исследования, а также инициация рандомизированного исследования в зависимости от полученных результатов.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	n (%)	N
Пол		42
Мужской	19 (44,2%)	
Женский	23 (55,8%)	
Возраст, медиана	41 [ранг 18–68]	42
Диагноз		42
Острый миелоидный лейкоз	21 (48,8%)	
Острый лимфобластный лейкоз	14 (32,5%)	
Острый лейкоз со смешанным фенотипом	1 (2,33%)	
Хронический миелоидный лейкоз	2 (4,65%)	
Лимфома Ходжкина	1 (2,33%)	
Миелодиспластический синдром	2 (4,65%)	
Неходжкинские лимфомы	1 (2,33%)	
Полная ремиссия		39
ПР 1	16 (40%)	
ПР 2–4	23 (60%)	
Минимальная остаточная болезнь		36
МОБ+	24 (66,7%)	
МОБ-	12 (33,3%)	

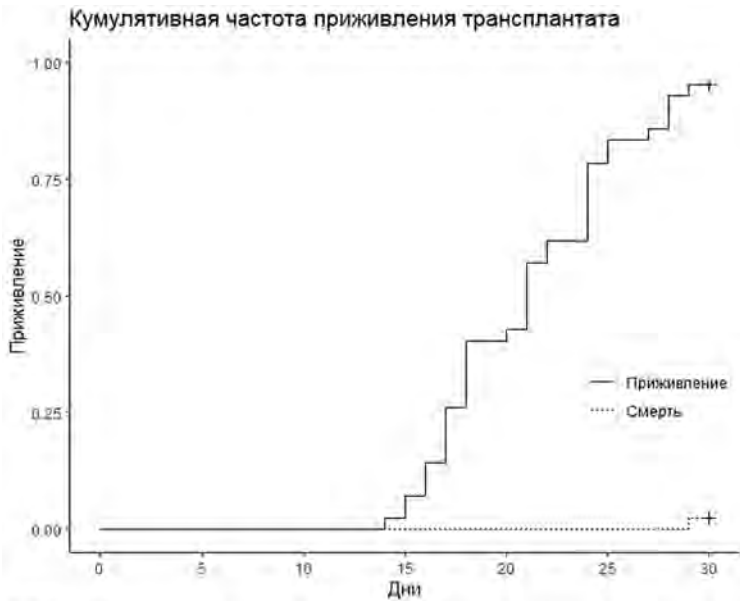


Рис. 2

Чернецкая Д. М.¹, Сурин В. Л.¹, Пшеничникова О. С.¹, Саломашкина В. В.¹, Лихачева Е. А.¹, Яковлева Е. В.¹, Шабанова Е. С.², Зозуля Н. И.¹

АНАЛИЗ ГЕНА VWF МЕТОДОМ СЭНГЕРА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ УСТАНОВЛЕНИЯ ТИПА БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Введение. Болезнь Виллебранда (БВ) — это наследственная ауто-сомно наследуемая коагулопатия, вызываемая нарушениями в гене VWF. БВ делится на 2 количественных типа и один качественный, который делится еще на 4 подтипа в зависимости от характера нарушения фактора Виллебранда. Диагностика БВ и типов БВ на данный момент основывается на коагулологических данных. В рамках данного исследования разработаны рекомендации, не включающие редкие коагулологические анализы (такие, как vWF:CB, vWF:FVIII, агрегация тромбоцитов с низкими дозами ристомидина), поясняющие, на каком этапе установления диагноза наиболее рационально привлекать молекулярно-генетический анализ и в каком объеме.

Цель работы. Оптимизировать алгоритм установления типов БВ при помощи молекулярногенетического анализа методом Сэнгера.

Материалы и методы. Разработанная схема обобщает результаты ранее проведенных нами молекулярногенетических исследований, учитывающих коагулологические данные, истории болезни пациентов с БВ (Чернецкая и др, Гематология и трансфузиология. 2022;67(2):145–146) и литературные данные.

Результаты и обсуждение. В случае применения генетического анализа на этапе подозрения на БВ потребуется проверка всех экзонов гена VWF. Анализ всего гена также потребуется при подтверждении типов 3 (при снижении коагулологических параметров

vWF:Ag<0,5%, vWF:RCo<5%, VIII:C<10% [Зозуля Н.И. и др. 2018]) и 1 БВ (при соотношении vWF:RCo/vWF:Ag>0,6 [Laffan M.A., et al., 2014]). Наиболее актуальна молекулярно-генетическая диагностика типов 2N и 2B, так как они могут иметь сходную с другими коагулопатиями клиническую картину. Тип 2B можно заподозрить по снижению количества тромбоцитов и в этом случае для верификации диагноза анализируют экзон 28; тип 2N диагностируют по соотношению FVIII:C/vWF:Ag<0,7 [Seidzadeh O. et al., 2021] (или <0,6 [Smith N.L. et al., 2010]) при нормальном количестве тромбоцитов, для его верификации анализируют экзоны 17–28. Типы 2A и 2M выявляются по остаточному принципу, как не подошедшие под предыдущие параметры, между собой их можно различить, проанализировав экзоны 12, 14–16, 18, 28, 30, 31, 51, 52. В случае обнаружения изменений в гене VWF, их влияние на диагноз пациента трактуется согласно международным базам данных. В том случае, если найденное нарушение является новым, интерпретировать его патогенный эффект без дополнительного изучения не представляется возможным. Если нарушения не были обнаружены, это может быть вызвано: ограничениями метода (глубокие интронные мутации позволяет выявить анализ мРНК, крупные гетерозиготные делеции выявляются методом MLPA); при подозрении на тип 2N, нарушениями

в гене F8, вызывающими гемофилию А с клинической картиной, сходной с типом 2N БВ; при подозрении на тип 2B, нарушениями в генах GPIB, приводящим к патологическим изменениям в тромбоцитах, что клинически может быть сходно с типом 2B БВ.

Закключение. Данный алгоритм позволяет устанавливать дифференциальный диагноз БВ, интерпретируя результаты молекулярно-генетического анализа гена VWF, опираясь на накопленный мировой опыт и не прибегая к использованию редких коагулологических анализов.

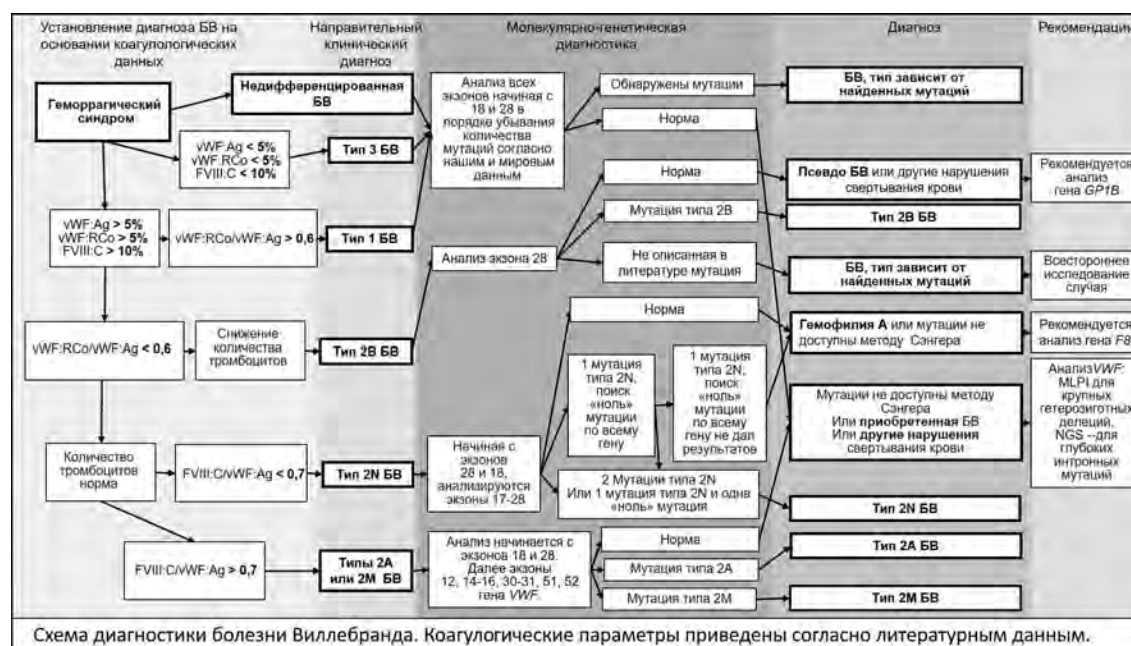


Рис.

Чулкова А. А., Кохно А. В., Двирных В. Н., Наумова И. Н., Обухова Т. Н., Северина Н. А., Треглазова С. А., Паровичникова Е. Н.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ С КОЛЬЦЕВЫМИ СИДЕРОБЛАСТАМИ, МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ/МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ С КОЛЬЦЕВЫМИ СИДЕРОБЛАСТАМИ И ТРОМБОЦИТОЗОМ: ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Миелодиспластический синдром с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС), миелодиспластический синдром/миелопролиферативное новообразование с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (МДС/МПН-КС-Т) характеризуются высокой частотой встречаемости цитогенетических аномалий и соматических мутаций. Диагностически значимой для этих заболеваний является ассоциированная с образованием кольцевых сидеробластов мутация в гене *SF3B1*, которая выявляется, согласно литературным данным, в 70–90% случаев миелодиспластического синдрома с кольцевыми сидеробластами и линейной дисплазией (МДС-КС-ЛД), 30–70% случаев миелодиспластического синдрома с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией (МДС-КС-МД) и 60–90% случаев МДС/МПН-КС-Т. В новой классификации ВОЗ 2022 МДС-КС переименован в МДС с низкими бластами и мутацией в гене *SF3B1*, МДС/МПН-КС-Т — в МДС/МПН с мутацией в гене *SF3B1* и тромбоцитозом. Подразумевается, что случаи с отсутствием данных о мутации

в гене *SF3B1* и наличием >15% КС должны классифицироваться как варианты заболеваний с мутацией в гене *SF3B1*.

Цель работы. Выявление цитогенетических особенностей и частоты встречаемости мутации гена *SF3B1* у пациентов с МДС-КС-ЛД, МДС-КС-МД и МДС/МПН-КС-Т.

Материалы и методы. В исследование включены 84 пациента с диагнозами (по ВОЗ 2017): МДС-КС-ЛД — 10, МДС-КС-МД — 62, МДС/МПН-КС-Т — 12. Возраст пациентов: 22–82 (Ме-66) лет, соотношение по полу: мужчин — 42, женщин — 42. Оценивались данные стандартного цитогенетического и молекулярно-генетического исследований.

Результаты и обсуждение. Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) было выполнено 83 пациентам. При МДС-КС-ЛД ($n=10$) нормальный кариотип выявлен у 8 (80,0%) и 1–2 аномалии кариотипа — у 2 (20,0%) пациентов. При МДС-КС-МД ($n=61$)

Рисунок 1. Количество аномалий кариотипа в сравниваемых группах

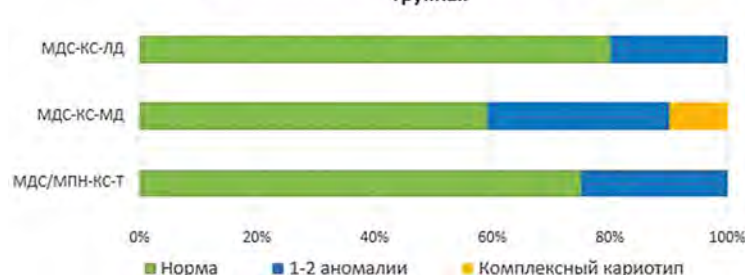
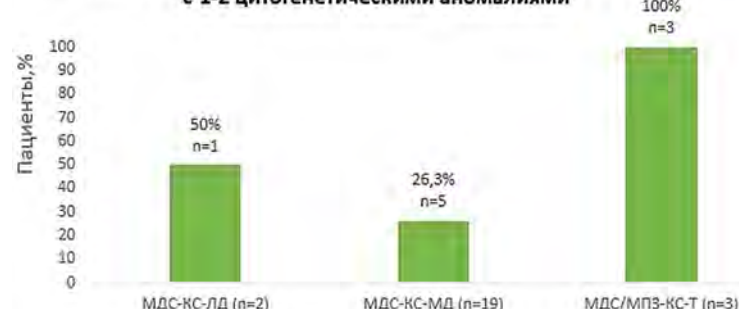


Рисунок 2. Встречаемость трисомии хромосомы 8 у пациентов с 1-2 цитогенетическими аномалиями



нормальный кариотип обнаружен у 36 (59,0%), 1–2 аномалии кариотипа — у 19 (31,2%), комплексный кариотип — у 6 (9,8%) пациентов. При МДС/МПН-КС-Т ($n=12$) нормальный кариотип выявлен у 9 (75,0%) и 1–2 аномалии кариотипа — у 3 (25,0%) пациентов (рис. 1). Отдельно проанализированы результаты СЦИ 24 пациентов с 1–2 цитогенетическими аномалиями. Трисомия хромосомы 8 определялась достоверно чаще при МДС/МПН-КС-Т по сравнению с другими группами ($p=0,02$) (рис. 2). Значимых различий по встречаемости других цитогенетических аномалий, в том числе -7/7q, выявлено не было. Мутация в гене *SF3B1* была исследована у 57 пациентов

и выявлена у 35 из них (61,0%); распределение по диагнозам было следующее: МДС-КС-ЛД — 5 (62,5%) из 8, МДС-КС-МД — 28 (60,9%) из 46, МДС/МПН-КС-Т — 2 (66,7%) из 3.

Заключение. По полученным данным трисомия хромосомы 8 определяли значимо чаще при МДС/МПН-КС-Т. В исследуемых группах мутации в гене *SF3B1* были выявлены с одинаковой частотой, в среднем, в 61% случаев, что, на наш взгляд, не позволяет классифицировать МДС-КС как МДС с низкими бластами и мутацией в гене *SF3B1*, а МДС/МПН-КС-Т как МДС/МПН с мутацией в гене *SF3B1* и тромбоцитозом без выполнения молекулярного анализа.

Шатилова А. А., Будаева И. Г., Матвиенко Ю. Д., Абасов Р. Х., Смирнов С. В., Ершова А. Е., Силонов С. А., Левчук К. А.,
Миролюбова Ю. В., Никулина Т. С., Ломана Е. Г., Алексеева Ю. А., Гиршова Л. Л.

ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ С МУТАЦИЯМИ ГЕНОВ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ: ХАРАКТЕРИСТИКА МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФИЛЯ И ПРОГНОЗ

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

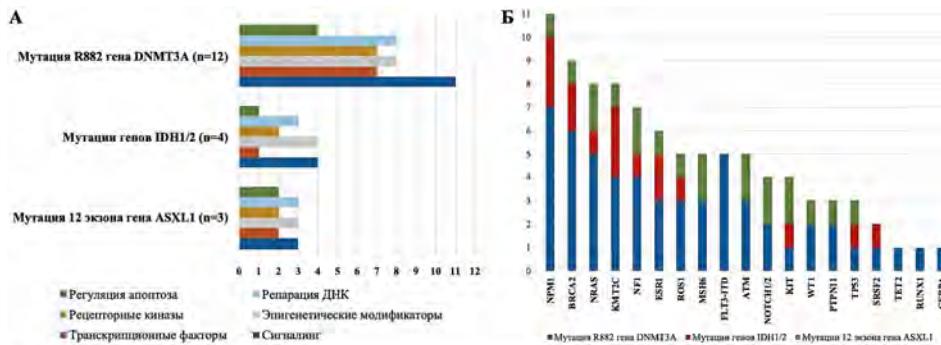


Рисунок 1 — Профиль сопутствующих мутаций у пациентов с мутированным статусом генов *IDH1/2*, *DNMT3A* и *ASXL1*: А — Функциональные категории генов, мутированных в группе пациентов с мутациями эпигенетических модификаторов; Б — Количество случаев выявления мутаций в отдельных, наиболее часто мутированных, генах.

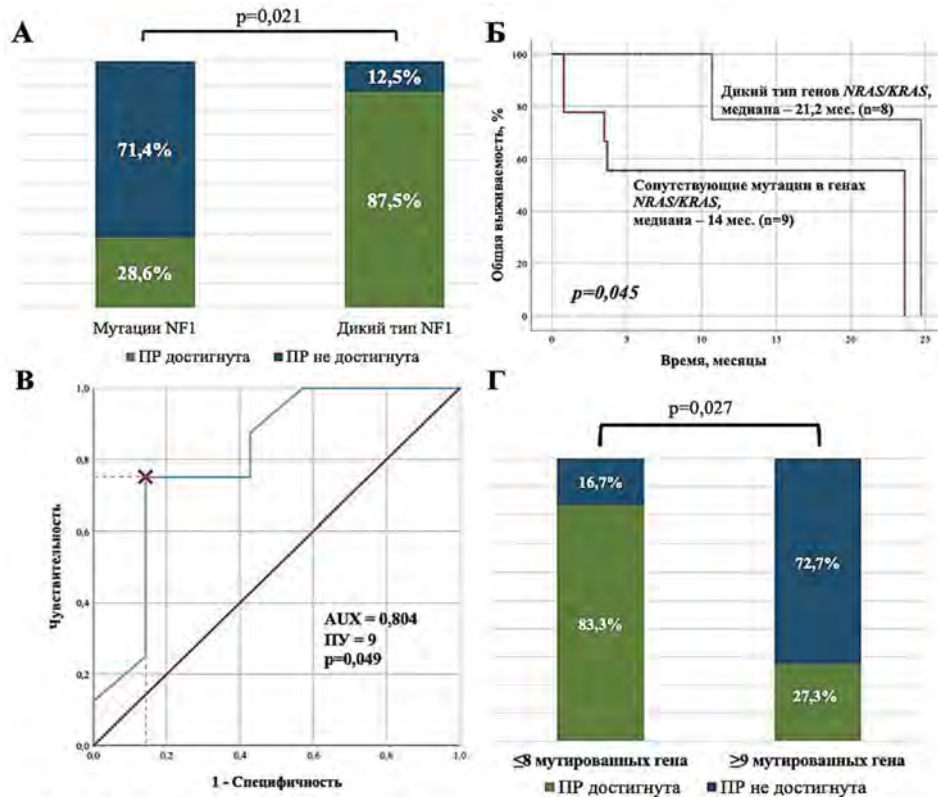


Рисунок 2 — Показатели прогноза пациентов в зависимости от результатов NGS-исследования: А — Достижение полной ремиссии у пациентов с мутациями гена *NF1* и с диким типом гена *NF1*; Б — Общая выживаемость пациентов с и без мутаций генов, кодирующих сигнальный путь RAS (*NRAS/KRAS*); В — ROC-анализ определения порогового уровня (ПУ) общего количества мутаций для прогнозирования недостижения полной ремиссии; Г — Достижение полной ремиссии у пациентов с разным общим количеством мутированных генов

Введение. Нарушение функционирования ключевых белков-эпигенетических модификаторов, в основе которого лежат соматические мутации соответствующих генов, является важнейшим механизмом лейкозогенеза. Высокая частота обнаружения данных мутаций при впервые выявленном остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) обуславливает актуальность их изучения в качестве потенциальных прогностических биомаркеров.

Цель работы. Оценить спектр сопутствующих генетических аномалий и показатели прогноза пациентов с впервые выявленным ОМЛ и мутированным статусом генов *DNMT3A*, *IDH1/2* и/или *ASXL1*.

Материалы и методы. В исследование включено 147 пациентов (74 мужчины и 73 женщины, медиана возраста — 51 год) с впервые диагностированным ОМЛ. С целью индукции ремиссии 131 пациенту была назначена химиотерапия стандартной («7+3» — 65,6%), высокой («FLAG+/-Ida» — 10,7%) или низкой (ГМА/МДЦ+/-венетоклакс — 23,7%) интенсивности. Оценка мутационного статуса генов *IDH1/2*, *DNMT3A* и *ASXL1* проводилась методами прямого секвенирования по Сэнгеру и цифровой капельной ПЦР. Таргетное секвенирование нового поколения (NGS, панель из 133 генов) было выполнено 18 пациентам с мутированным статусом генов эпигенетической регуляции.

Результаты и обсуждение. Частота обнаружения мутации R882 гена *DNMT3A* составила 17,7%, мутаций генов *IDH1/2* — 16,3%, 12 экзона гена *ASXL1* — 9,6%. Мутации генов *IDH1/2* часто сочетались с мутацией R882 гена *DNMT3A* (30,8% vs. 12,4%, $p=0,02$). Ассоциация исследуемых мутаций с данными стандартного кариотипирования и мутациями гена *NPM1* представлена в табл. По данным NGS однонуклеотидные замены чаще затрагивали гены, вовлеченные в регуляцию различных сигнальных путей (20,3%), репарацию ДНК (18%) и кодирующие рецепторные киназы (15,6%) (рис. 1). В случаях обнаружения мутаций генов *NRAS/KRAS* отмечалось ухудшение показателей ОБ (медиана 14 мес. vs. 21,2 мес., $p=0,045$), гена *NF1* — снижение частоты достижения полной ремиссии (ПР) (40% vs. 87,5%, $p=0,021$). При общем количестве мутированных генов 9 и более пациенты реже достигали ПР (рис. 2). Негативное прогностическое значение мутации R882 гена *DNMT3A* проявлялось среди пациентов с нормальным кариотипом (ОБ 11,3 мес. vs. 24,1 мес., $p=0,048$), мутированным вариантом гена *NPM1* (развитие раннего (6 мес.) рецидива (РР) 50% vs. 7,7%, $p=0,028$; ОБ 10,7 мес. vs. 24,1 мес., $p=0,006$; БРП 5,5 мес. vs. 14,8 мес., $p=0,03$; КЧР 83,3% vs. 55%,

$p=0,045$), мутацией FLT3-ITD (КЧР 100%vs.60,8%, $p=0,036$; РР 100%vs.29,4%, $p=0,022$). Пациенты с тройным мутационным статусом (FLT3-ITD+DNMT3A+NPM1+) имели худший прогноз, чем пациенты с мутациями FLT3-ITD и гена NPM1: ОВ 10,7 мес. vs. 20,1 мес., $p=0,049$, БРВ — 5,3 мес. vs. 19,9 мес., $p=0,04$; КЧР — 100% vs. 50%, $p=0,037$; РР — 100% vs. 25%, $p=0,048$ (рис. 3). В группе пациентов благоприятного генетического риска наблюдалось ухудшение прогноза при выявлении мутаций гена ASXL1 (ОВ 3,5 мес. vs. 30,7 мес., $p=0,034$; РР 50% vs. 94,7%, $p=0,01$).

Заключение. Мутации генов DNMT3A и ASXL1 являются негативными прогностическими факторами в определенных когортах пациентов с впервые выявленным ОМЛ. Крайне важным в дебюте заболевания является комплексный анализ молекулярного профиля, выявление прогностически

значимых комбинаций и подсчет общего количества мутированных генов.

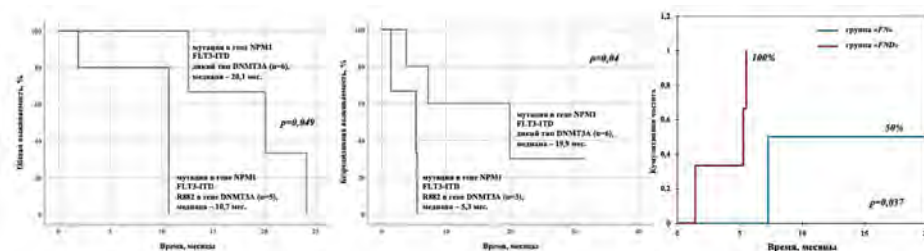


Рисунок 3 – ОВ, БРВ и КЧР пациентов с мутированным статусом гена NPM1 и сопутствующей мутацией FLT3-ITD в зависимости от обнаружения мутации R882 в гене DNMT3A (все варианты лечения)

Примечание: группа «FND» – мутация R882 гена DNMT3A + мутации гена NPM1 + FLT3-ITD; группа «FN» – мутации гена NPM1 + FLT3-ITD, диккий тип гена DNMT3A

Таблица.

Характеристика	IDH1/2 ДТ	IDH1/2 М	p	DNMT3A ДТ	DNMT3A R882	p	ASXL1 ДТ	ASXL1 М	p
Частота детекции в различных группах генетического риска (ELN-2022)									
Благоприятная, % (n)	70 (21/30)	30 (9/30)	0,029	73,3 (22/30)	26,7 (8/30)	0,308	83,3 (25/30)	16,7 (5/30)	0,286
Промежуточная и неблагоприятная, % (n)	87,2 (82/94)	12,8 (12/94)		81,9 (77/94)	18,1 (17/94)		90,4 (85/94)	9,6 (9/94)	
Мутационный статус гена NPM1									
Мутации, % (n)	68,7 (22/32)	31,3 (10/32)	0,015	59,4 (19/32)	40,6 (13/32)	0,002	87,5 (28/32)	12,5 (4/32)	0,749
Дикий тип гена, % (n)	88,3 (68/77)	11,7 (9/77)		87 (67/77)	13 (10/77)		89,5 (69/77)	10,4 (8/77)	
Данные цитогенетических исследований									
Нормальный кариотип, % (n)	73,2 (41/56)	26,8 (15/56)	0,009	73,2 (41/56)	26,8 (15/56)	0,217	94,6 (53/56)	5,4 (3/56)	0,156
Патологический кариотип, % (n)	92,5 (49/53)	7,5 (4/53)		83 (44/53)	17 (9/53)		86,8 (46/53)	13,2 (7/53)	
t(8;21) [q22;q22], % (n)	100 (11/11)	0 (0/11)	0,1	90,9 (10/11)	9,1 (1/11)	0,251	7,5 (7/94)	36,4 (4/11)	0,004

Шутов С. А., Данишян К. И., Зозуля Н. И., Новиков В. А., Сальников В. Э., Махиня В. А., Лихачева Е. А.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ОЧАГОВ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Болезнь Виллебранда (БВ) — наиболее распространенная наследственная коагулопатия, обусловленная снижением количества или нарушением функции фактора Виллебранда (vWF), страдает около 1% общей популяции. Гастроинтестинальная ангиодисплазия — одиночные или множественные сосудистые аномалии пищеварительного тракта, которые не связаны с аналогичными поражениями в других органах. При БВ гастроинтестинальная ангиодисплазия встречается преимущественно при 2 и 3 типе и является наиболее значимой причиной желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). Патогенетический механизм заключается в усилении васкуляризации и ангиогенеза в ответ на истощение высокомолекулярных мультемеров vWF. Кровотечение из слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является одним из наиболее тяжелых геморрагических проявлений БВ, поскольку приводит к жизнеугрожающему состоянию и длительному лечению в отделении интенсивной терапии. Сочетание БВ и ангиодисплазии представляет собой сложную проблему лечения, поскольку взаимно утяжеляют клинические проявления заболевания.

Цель работы. Показать возможность эффективного и безопасного использования препарата бевацизумаб для достижения длительного устойчивого гемостаза из очагов гастроинтестинальной дисплазии при болезни Виллебранда.

Материалы и методы. Представлен опыт лечения пациентки Х., 53 лет. Диагноз: болезнь Виллебранда, III тип, рецидивирующее кровотечение из очагов гастроинтестинальной дисплазии ЖКТ, хроническая постгеморрагическая анемия. С целью купирования ЖКК был проведен курс терапии препаратом бевацизумаб. Бевацизумаб

(Avastin, «Genentech, Inc.») является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, которое связывает все изоформы VEGF-A. Селективно связываясь с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов, нейтрализует его, ингибирует его связывание с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации. Было выполнено 6 введений препаратов, разовая доза составила 400 мг, интервал между введениями — 2 недели.

Результаты и обсуждение. В нашем клиническом наблюдении была доказана связь рецидивирующих ЖКК у пациентки, страдающей БВ, с гастроинтестинальной ангиодисплазией. В соответствии с анализом мирового опыта была выбрана соответствующий режим введения данного препарата. За время наблюдения, которое составило 12 месяцев, у нашей больной не было зафиксировано ни одного случая ЖКК, не было ни одного введения гемостатического препарата, полностью регрессировали клинические и лабораторные проявления постгеморрагической анемии. Тромботических осложнений зафиксировано не было.

Заключение. Наличие сосудистых дисплазий слизистой оболочки ЖКТ у пациентов, страдающих БВ, обусловлено потерей высокомолекулярных мультемеров vWF. Заместительная гемостатическая терапия в сочетании с эндоскопическими манипуляциями не позволяет достигнуть устойчивого и долгосрочного гемостаза. В ряде случаев рецидивирующего ЖКК выполняют хирургическое вмешательство, которое, однако, не может радикально решить проблему ЖКК. Одним из возможных вариантов лечения ангиодисплазии и профилактики ЖКК у пациентов с БВ является применение антиангиогенных препаратов.

Шухов О. А.¹, Виноградова О. Ю.², Чельшева Е. Ю.¹, Быкова А. В.¹, Немченко И. С.¹, Лазарева О. В.¹, Туркина А. Г.¹

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА: 20-ЛЕТНИЙ АНАЛИЗ ПРОГРАММЫ «GIPAP» В РОССИИ

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

Введение. В России в рамках программы GIPAP в период с 2001 по 2007 год в «НМИЦ гематологии» терапия иматинибом (ИМ) была инициирована 235 пациентам в хронической фазе (ХФ) хронического миелолейкоза (ХМЛ). Актуален анализ отдаленных результатов выживаемости и эффектов терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК).

Цель работы. Изучить отдаленные результаты терапии пациентов с ХМЛ, начинавших терапию ИМ в период с 2001 по 2007 год.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов терапии 235 больных ХМЛ в ХФ на момент начала терапии иматинибом, получавших ИМ в рамках программы GIPAP в период с 2001 по 2007 год в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Производилась оценка общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без смены терапии иматинибом, одно — (ОФА) и многофакторный анализ (МФА) ОВ. Рассчитана кумулятивная частота достижения ответов, проведен анализ факторов, влияющих на достижение ответов, вероятность смерти от сопутствующих заболеваний и смерти от ХМЛ.

Результаты и обсуждение. Медиана (Ме) наблюдения составила 17,3 года. Умерли 70 (30%) пациентов, медиана времени до смерти от начала терапии 7,8 лет. Общая 10-летняя, 15-летняя и 20-летняя выживаемость составила 82, 74 и 62%. Причиной смерти в 43 случаях (61%) явилось прогрессирование ХМЛ и смерть вне ремиссии по неуточненной причине, 27 (39%) больных умерли от причин, не связанных с ХМЛ. При ОФА значимое влияние на ОВ оказывал возраст пациента, длительность заболевания до начала ИМ и группы риска Sokal и ELTS. МФА показал значение для ОВ возраста, длительности ХМЛ до ИМ и группы риска ELTS. Среди пациентов, умерших

от прогрессирования ХМЛ, доля больных, не достигших ПЦО, составила 83% (35/42), а среди больных, умерших от сопутствующих заболеваний, только 11% ($p < 0,0001$). Ме времени терапии ИМ составила 11,4 года. Умерли в процессе терапии ИМ 40 человек, живы и продолжают ИМ 103 пациента, 92 пациента получали как минимум один ИТК второго поколения (ИТК2), из которых продолжают лечение ИТК 62 человека. Ме времени терапии ИТК2 составила 7,8 лет. Общая 15-летняя выживаемость после переключения на ИТК2 составила 59%. На терапии ИМ за весь период наблюдения ПЦО был достигнут у 171 больного (73%), еще 18 больных (8%) достигли ПЦО впервые уже после переключения на ИТК2. Большой и глубокий молекулярный ответ были достигнуты на ИМ у 129 (56%) и 124 (53%) больных, на ИТК2 впервые достигнуты у 38 (16%) и 33 (14%) пациентов соответственно. МФА показал независимое значение только длительности ХМЛ до ИМ для достижения молекулярных ответов на терапии ИТК.

Заключение. Спустя 20 лет наблюдения за больными на терапии ИТК мы не можем до сих пор утверждать, что выживаемость при ХМЛ сопоставима с выживаемостью условно здоровой популяции. Долгосрочный период наблюдения подтверждает тот факт, что редукция опухоли как минимум до уровня ПЦО является наиболее значимым суррогатным маркером, ассоциированным со снижением риска смерти от ХМЛ. Своевременная диагностика заболевания, быстрое начало таргетной терапии и максимально быстрая индукция цитогенетического и молекулярного ответов является очень значимым фактором снижения рисков резистентного течения и прогрессирования ХМЛ.

Щемелева Е. Ю., Саломашкина В. В., Селиванова Д. С., Меликян А. Л., Сурин В. Л.

СПЕКТР МУТАЦИЙ ГЕНА *HBB* АРМЯНСКОЙ СУБПОПУЛЯЦИИ МОСКВЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Бета-талассемия — моногенное наследственное ауто-сомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежат нарушения гена бета-глобина (*HBB*). Страны с высоким распространением талассемии (Средиземноморья, Ближнего Востока, Южной и Юго-Восточной Азии и Африки) образуют так называемый талассемический пояс. Для большинства таких стран опубликованы спектры мутаций, вызывающих бета-талассемию. Эти спектры резко различаются даже между соседними странами и характеризуются небольшим числом ярко выраженных мажорных мутаций. Напротив, страны, где талассемия является редким заболеванием, часто не исследуются и характеризуются широким спектром мутаций, распространенных с низкой частотой. Изучение спектров мутаций гена *HBB* для отдельных стран позволяет не только корректировать генетическую диагностику пациентов с гемоглобинопатиями в этих странах, но и проследить историю возникновения и распространения талассемических мутаций, что важно для исследования эпидемиологии талассемии. Однако до сих пор существуют страны, эндемичные по талассемии, для которых не известен спектр бетаталассемических мутаций. Мигранты из этих стран обращаются за генетической диагностикой по поводу бета-талассемии в том числе и за пределами страны происхождения, таким образом, данные, накопленные в медицинских центрах мегаполисов, связанных миграционными потоками с этими странами, могут дать представление о характерном для них спектре мутаций гена *HBB*. Армения — одна из немногих стран Западной Азии, где спектр мутаций гена *HBB* до сих пор не изучен. Москва — это крупный мегаполис, который находится далеко от Западной

Азии. За счет активной миграции из Армении значительное число пациентов с армянскими корнями обращаются за генетической диагностикой в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Цель работы. Целью настоящей работы было описать спектр мутаций в гене *HBB* среди иммигрантов из Армении, проживающих в Москве.

Материалы и методы. Мы проанализировали мутации в гене *HBB* методом секвенирования по Сэнгеру для 112 неродственных пациентов армянского происхождения, обратившихся в наш Центр для генетической диагностики бета-талассемии.

Результаты и обсуждение. Мы выявили 11 различных мутаций у 112 гетерозиготных носителей бетаталассемии. Три мажорные мутации CD 8 [-AA] 48,2%, CD 15 [TGG>TGA] 20%, IVSII +1 [G>A] 20% в сумме составили 84% выявленных нарушений. Для остальных девяти мутаций характерны значительно меньшие частоты встречаемости: IVSI +6 [T>C] 3,6%, IVSI +5 [G>C] 2,7%, -30 [T>A] 1,8%, CAP +20 [C>T] IVSII +745 [C>G] 1,8%, IVSI +110 [G>A] 1,8, IVSII +654 [C>T] 1,8, CD 44 [-C] 0,9%, CD 5 [-CT] 0,9%, IVSI +1 [G>A] 0,9%.

Заключение. Наиболее распространенные в армянской популяции мутации CD 8 [-AA] и IVSII +1 [G>A] являются мажорными для всех стран кавказского региона. Еще одна распространенная мутация CD15 [TGG>TGA] характерна для стран Восточной и Юго-Восточной Азии. Спектр мутаций гена *HBB* иммигрантов из Армении в Москве несет черты, характерные для стран с высоким распространением талассемии, и значительно отличается от спектра, описанного для общей популяции Москвы.

Щербакова А. А., Накастоев И. М., Королева О. М., Омарова Ф. А., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Гапонова Т. В.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИЗБИРАТЕЛЬНОЙ ПЛАЗМОСОРБЦИИ ИЗОГЕМАГГЛЮТИНИНОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАРЦИАЛЬНОЙ КРАСНОКЛЕТОЧНОЙ АПЛАЗИИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) — синдром нормоцитарной, нормохромной анемии с тяжелой ретикулоцитопенией, выраженным снижением или отсутствием количества эритрокариот в костном мозге без его общей гипоплазии. АВО-несовместимая алло-ТГСК может приводить к образованию изогемагглютининов, направленных против антигенов эритроцитов донора, экспрессируемых на предшественниках эритроцитов, частота ПККА составляет 29%. Для лечения ПККА используется несколько терапевтических вариантов, включая плазмасорбцию, эритропоэтин, ритуксимаб, бортезомиб, плазмообмен, трансфузии донорских лимфоцитов, мезенхимальных стволовых клеток, высокие дозы стероидов.

Цель работы. Представление результатов эффективности использования избирательной плазмасорбции изогемагглютининов в лечении парциальной красноклеточной аплазии после аллогенной трансплантации костного мозга.

Материалы и методы. В отделении забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и (или) гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии выполнено 90 процедур плазмасорбции у 7 пациентов после алло-ТГСК с диагнозами: ОМЛ ($n=4$), МДС ($n=2$), АА ($n=1$). Выполнена алло-ТГСК от родственного НЛА-идентичного донора 4 пациентам, алло-ТГСК от неродственного НЛА-идентичного донора выполнена 3 пациентам. У 5 пациентов в результате плазмасорбции были удалены анти-А антитела, у 2 пациентов — анти-В. Процедуры проводили на сепараторе Spectra Optia, с использованием системы Apheresis system №10220, по программе вспомогательного аппарата для обработки плазмы

(ВАОП) из периферической крови. Каждому пациенту было проведено от 1 до 25 процедур (медиана 7), во время каждой из которых было обработано не менее 1 объема циркулирующей плазмы (ОЦП), за 120–240 минут, в среднем 150 минут. Процедура плазмасорбции проводилась с использованием колонки АВО для селективной плазмасорбции антител и плазмосепаратора. В результате центрифугирования под действием центробежной силы происходило разделение плазмы и клеток крови. Плазма пациента протекала через колонку, где происходила сорбция антител. Скорость потока плазмы через колонку составляла 15–40 мл/мин. Во время процедуры из плазмы удалялись анти-А (анти-В) антитела, затем плазма соединялась с клетками крови и возвращалась пациенту.

Результаты и обсуждение. До проведения процедур плазмасорбции у 100% пациентов ($n=7$) выявлялись изогемагглютинины в титре от 1:2 до 1:32, в результате лечения перестали выявляться анти-А/анти-В антитела после 1–18 процедур (медиана 7). У 57% пациентов ($n=4$) после проведения процедур были выявлены: ретикулоцитоз, появились эритроциты донорского фенотипа, отмечалось повышение гемоглобина. У 43% пациентов ($n=3$) с отсутствием эффекта от плазмасорбции позднее была выявлена гипофункция трансплантата ($n=1$), персистенция парвовируса В19 ($n=1$), констатирован экстрамедуллярный рецидив ОМЛ после алло-ТГСК ($n=1$). Все 100% пациентов живы на +2 года после алло-ТГСК, признаков ПККА нет.

Заключение. Избирательная плазмасорбция является эффективным методом терапии ПККА после алло-ТГСК, если исключены другие причины развития этого синдрома.

Щецова О. О., Королева Д. А., Габеева Н. Г., Смольянинова А. К., Татарникова С. А., Беляева А. В., Бадмажапова Д. С., Цветаева Н. В., Ковригина А. М., Гальцева И. В., Горячева С. Р., Бидерман Б. В., Никулина Е. Е., Судариков А. Б., Обухова Т. Н., Звонков Е. Е.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ БОЛЬНОЙ ИНТРАВАСКУЛЯРНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМой

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома (ИВККЛ) — редкий вариант Вкрупноклеточной лимфомы, с крайне гетерогенной клинической симптоматикой. Течение заболевания агрессивное, характеризуется наличием В-симптомов, повышением активности ЛДГ, цитопенией. Среди наиболее частых локализаций ИВККЛ выделяют ЦНС и кожу, однако, проявления, как правило, неспецифичны, что затрудняет установление диагноза. Учитывая разнообразие симптомов, неопределенную клиническую картину и сложность получения биопсийного материала нередко диагноз устанавливается лишь на аутопсии. Тактика терапии при ИВККЛ не разработана. При применении стандартных программ химиотерапии (ХТ) медиана БПВ составляет до 12 мес. Согласно современной классификации ИВККЛ относят к МСД подтипу, где была показана эффективность таргетной терапии ингибиторами БТК и иммуномодуляторами.

Цель работы. Представить собственный опыт лечения больной ИВККЛ комбинацией таргетных препаратов с ХТ.

Материалы и методы. Пациентка Л., 57 лет, была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦГ» в мае 2023 года. В течение 6 месяцев до госпитализации наблюдалась фебрильная лихорадка неясного генеза. По результатам комплексного обследования инфекционная этиология была исключена. С февраля 2023 года было отмечено появление макулопапулезных высыпаний на коже груди, что было расценено как проявление аллергической реакции. В связи с развитием цитопении в апреле 2023 года пациентка была направлена на обследование в ФГБУ «НМИЦГ». По данным трепанобиопсии костного мозга патологии выявлено не было и тогда впервые была выполнена биопсия кожи. По данным гистологического и ИГХ исследований биоптата

кожи: в просвете и в стенке сосудов отмечались скопления крупных лимфоидных клеток с экспрессией CD20+, MUM.1+, Ki-67 70–80%. Таким образом, был верифицирован диагноз ИВККЛ, кожный вариант. На момент госпитализации сохранялась лихорадка до 40°C, в лабораторных данных отмечалось усугубление цитопении — анемия (50 г/л), тромбоцитопения (30×10⁹/л), повышение активности ЛДГ до 576 Ед/л. Статус по шкале ECOG — 3 балла. В СЦИ биоптата опухоли хромосомные aberrации выявлены не были. По результатам молекулярногенетических исследований мутаций в генах MYD88 и TP53 не были обнаружены. Данных за поражение ЦНС (МРТ головного мозга, ИФТ и молекулярно-генетическое исследование ликвора) получено не было.

Результаты и обсуждение. В мае 2023 года был проведен 1 курс ХТ по протоколу R-mNHL-BFM-90 с интеграцией леналидомида и ибрутиниба с достижением полного регресса всех клинических симптомов. Учитывая выраженную положительную динамику и сохраняющуюся цитопению, последующая терапия проводилась по схеме RCHOP № 3 с леналидомидом и ибрутинибом. В связи с длительной тромбоцитопенией было проведено дообследование и выявлен высокий титр антитромбоцитарных антител. Таким образом, была диагностирована вторичная иммунная тромбоцитопения, в связи с чем, параллельно с курсами ХТ была проведена терапия L-тромбопагом. После 4 курсов ХТ была достигнута ПР ИВККЛ и восстановление нормального количества тромбоцитов.

Заключение. Первый опыт применения интенсивной ХТ с комбинацией ибрутиниба и леналидомида продемонстрировал высокую эффективность терапии ИВККЛ.

Яковлева Ю. С., Маркелов В. В., Цвирко К. С., Власова Ю. Ю., Бабенко Е. В., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Морозова Е. В., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С БЛАСТНЫМ КРИЗОМ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Введение. Результаты терапии пациентов с бластным кризом (БК) хронического миелолейкоза (ХМЛ) остаются крайне неблагоприятными в эру ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) с медианой общей выживаемости (ОВ) не более 12 месяцев. Биологические характеристики заболевания влияют на прогноз данной группы пациентов. Согласно данным литературы, миелоидный БК встречается в 70–80% и характеризуется худшим прогнозом с 5-летней ОВ 15% по сравнению с 5-летней ОВ 30% при лимфоидном БК. Дополнительные хромосомные аномалии (ДХА) неоднородно распределены среди БК с разной линейной направленностью. При миелоидном БК чаще встречаются трисомия 8-й хромосомы, повреждение локуса 3q26.2, изохромосома (17q) и трисомия 19-й хромосомы. При лимфоидном БК моносомия 7-й хромосомы. При этом дополнительная Рh-хромосома и трисомия 21-й хромосомы одинаково часто наблюдаются при обоих вариантах БК.

Цель работы. Оценить клинико-морфологические, цитогенетические, молекулярные характеристики и прогноз у пациентов с БК ХМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективную когорту включены 102 пациента (74% мужчин и 26% женщин) с БК ХМЛ, консультированных в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2006 по 2023 годы. Медиана возраста на момент установления диагноза ХМЛ составила 39 лет (18–71). У 84 (82%) пациентов заболевание дебютировало с хронической фазы (ХФ) или фазы акселерации (ФА), у 18 (18%) пациентов развился БК *de novo*.

Результаты и обсуждение. Миелоидный БК наблюдался у 81 (79%) пациента, лимфоидный — у 14 (14%), БК со смешанным иммунофенотипом — у 2 (2%), у 5 (5%) пациентов имелось изолированное экстрамедуллярное поражение. ДХА встречались у 43 и 31% пациентов с миелоидным и лимфоидным БК соответственно. При миелоидном БК наиболее часто наблюдалась трисомия хромосомы 8 (11%), повреждения локуса 3q26.2 (9%). При лимфоидном БК — моносомия 7-й (15%) и 11-й хромосомы (15%). Установлено, что во всех случаях лимфоидного БК с ДХА был комплексный кариотип ($n=4$). Мутация T315I была наиболее часто встречающейся мутацией (24%) с одинаковым распределением среди пациентов с миелоидным и лимфоидным БК (28 и 25% соответственно, $p=0,84$). Медиана ОВ от первого БК во всей когорте пациентов составила 10,2 месяцев (95%ДИ, 7,9–13,9) (рис. 1А). При этом не было получено статистически значимых различий ОВ у пациентов с миелоидным и лимфоидным БК (медиана ОВ 10 и 13 месяцев, соответственно, $p=0,67$) (рис. 1Б). Худший прогноз был у пациентов с повреждением локуса 3q26.2 и/или комплексным кариотипом по сравнению со всеми остальными пациентами (медиана ОВ 8 и 11 месяцев, соответственно, $p=0,005$) (рис. 1В).

Заключение. Прогноз пациентов с БК ХМЛ остается крайне неудовлетворительным с медианой ОВ менее 1 года. В отличие от литературных данных с лучшими результатами терапии пациентов с лимфоидным БК, по нашим данным пациенты с миелоидным и лимфоидным БК характеризуются одинаково плохим прогнозом. Учитывая агрессивное течение заболевания, несмотря на проведение активной терапии, необходимо раннее направление пациентов на консультацию в трансплантационные центры.

Рис. 1А. Общая выживаемость у пациентов с ХМЛ БК ($n=102$)

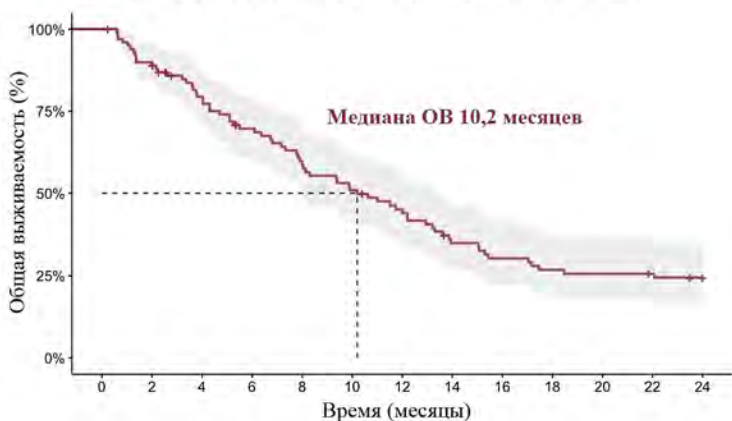


Рис. 1Б. Общая выживаемость у пациентов с ХМЛ БК в зависимости от иммунофенотипического варианта ($n=94$)

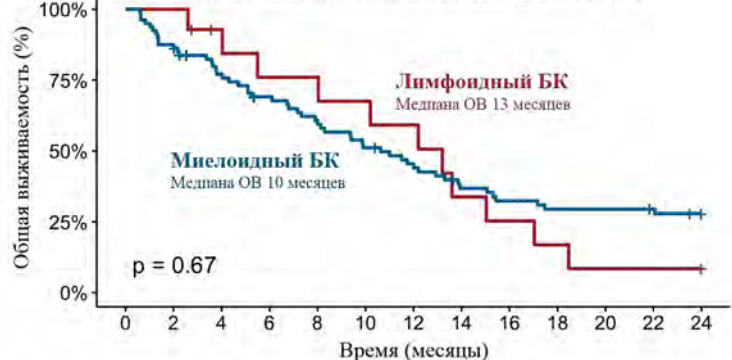
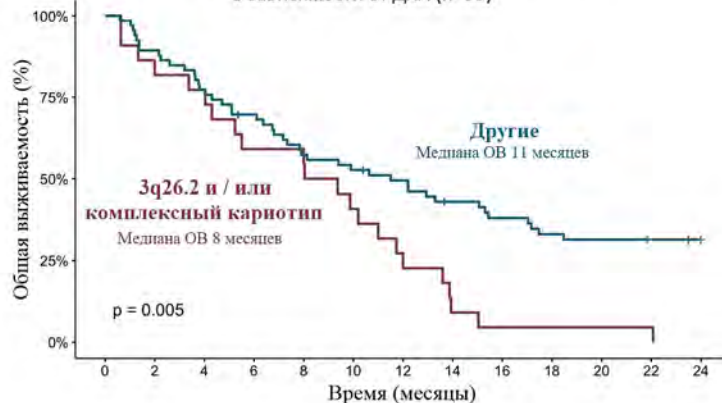


Рис. 1В. Общая выживаемость у пациентов с ХМЛ БК в зависимости от ДХА ($n=95$)



Якутик И. А., Рисинская Н. В., Никулина Е. Е., Соловьева М. В., Соловьев М. В., Бидерман Б. В., Менделеева Л. П., Судариков А. Б.

НОВЫЕ МУТАЦИИ В ГЕНАХ KRAS И NRAS У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Множественная миелома (ММ) является генетически сложным заболеванием, характеризующимся широким спектром генетических aberrаций. Согласно современным данным (COSMIC database) мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, и *BRAF*, относящихся к p44/42 митоген-активируемому протеинкиназному сигнальному каскаду, выявляются у 16, 19 и 5% больных ММ соответственно. Причем

подавляющее большинство патогенных мутаций генов *KRAS* и *NRAS* затрагивают 12, 13 и 61-й кодоны.

Цель работы. Исследование мутационного ландшафта генов *KRAS* и *NRAS* для поиска новых терапевтических мишеней и прогностических маркеров у больных множественной миеломой.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на геномной ДНК, выделенной из отсортированных CD138⁺ клеток костного мозга, биоптатов плазмочитом различной локализации и плазмы крови 83 пациентов с диагнозом ММ. Поиск мутаций во 2-м и 3-м экзонах генов *KRAS* и *NRAS* осуществлялся при помощи высокопроизводительного секвенирования, с последующим подтверждением находок методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Характеристика выявленных мутаций осуществлялась при помощи баз данных COSMIC, Ensembl genome browser и NCBI ClinVar.

Результаты и обсуждение. Мутации в гене *KRAS* были выявлены у 15 (18%) пациентов. Мутации в гене *NRAS* были выявлены у 15 (18%) пациентов. Большая часть обнаруженных мутаций, как в гене *KRAS*, так и в гене *NRAS* затрагивали 12, 13 и 61-й кодоны. Однако в значительной части случаев (5(6%)) мутации в данных генах затрагивали «неклассические» локусы, причем все они ранее не описаны при ММ, а некоторые и вовсе не аннотированы ни в одной базе данных. У одного пациента выявлена мутация A59G гена *KRAS* в образце отсортированных CD138⁺ клеток костного мозга, еще у одного пациента выявлена мутация L19F гена *KRAS* в образце из аналогичного материала. Причем первая мутация в базах данных фигурирует без указания

патогенности, а вторая отмечена как патогенная и выявлялась при ангиосаркоме и окулоэктодермальном синдроме. У троих пациентов в свободной ДНК плазмы крови выявлены мутации, приводящие к аминокислотным заменам L95P в гене *NRAS*, V29A в гене *KRAS* и делеция с.286 delT, ни одну из которых не удалось охарактеризовать с использованием примененных нами баз данных. Все вышеперечисленные мутации были представлены в виде гетерозиготных вариантов, за исключением *KRAS* V29A, для которого доля мутантного аллеля (VAF) составила 93%.

Закключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что спектр мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* при ММ не ограничивается каноническими «горячими точками», а имеет крайне разнообразный характер. Выявляемые мутации, в перспективе, могут иметь как прогностическое значение, так и использоваться в качестве маркеров для мониторинга. Тот факт, что данные мутации выявляются в циркулирующей ДНК плазмы крови, вместе с литературными данными об информативности жидкой биопсии позволяет рассматривать данный материал в качестве перспективного инструмента для диагностики генетических aberrаций при онкогематологических заболеваниях, протекающих без диффузного поражения костного мозга.

Яструбинская О. И., Дмитриева О. С., Андреев Н. В., Зозуля Н. И.

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ С АКУШЕРСКИМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Антифосфолипидный синдром (АФС) рассматривается как уникальная модель аутоиммунной тромботической васкулопатии. К числу характерных его проявлений относится акушерская патология, частота которой может достигать 80%. Акушерский АФС — это аутоиммунное заболевание с синтезом аутоантител, приводящее к нарушению функции плаценты вследствие эндотелиальной дисфункции, ишемии и плацентарных микротромбозов, что приводит к развитию акушерских осложнений (преэклампсии, HELLP-синдрома, отслойки плаценты и др.).

Цель работы. Представить тактику ведения беременности пациентки с акушерским антифосфолипидным синдромом.

Материалы и методы. Пациентка Ш., 1987 г. р., с отягощенным акушерским анамнезом: 1 неразвивающаяся беременность малого срока, 1 внематочная беременность, 1 биохимическая в результате протокола ВРТ с 4-кратным повышением Д-димера через 3 дня после трансвагинальной пункции фолликулов. При неоднократном обследовании выявлены циркулирующие антифосфолипидные антитела в высоком титре, волчаночный антикоагулянт. Диагностирован антифосфолипидный синдром. Проводится постоянная терапия гидроксихлорохином, препаратами ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сут и метипреднизолоном в дозе 4 мг/сут. В анамнезе мигренозные головные боли и гипотиреоз субклинического течения.

Результаты и обсуждение. В результате повторного протокола ЭКО наступила 4-я беременность. С момента подтверждения

беременности дополнительно начата терапия низкомолекулярным гепарином (эноксапарин натрия по 100 ЕД/кг массы тела 2 раза сутки). В сроках 2–13, 25–26, 34–35 недель беременности проведена терапия внутривенным иммуноглобулином (5%-50,0 №3 в каждом курсе). Продолжена терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты и метилпреднизолоном в прежних дозах. Течение беременности на фоне данной терапии без осложнений. К 35–36-й неделе беременности при ультразвуковом исследовании задержки внутриутробного развития и патологии плода не выявлено, данных за преждевременное старение плаценты нет. При доплерометрии показатели маточно-плацентарного и плодоплацентарного кровотока в пределах гестационной нормы. Показатели коагулограммы в пределах референсных значений. Подобная тактика использована при ведении беременности у 45 пациенток с акушерским АФС (средний возраст 33,2±7,1 года, среднее количество предшествующих неудачных беременностей 2,9±1,7). 93% (42/45) беременностей — с успешным родоразрешением. В послеродовом периоде проводилась антикоагулянтная профилактика длительно — не менее 6 недель. Тромботических осложнений не отмечалось.

Закключение. В программу ведения беременных с акушерским антифосфолипидным синдромом оправдано включение комбинированной терапии антикоагулянтами, антиагрегантами, внутривенными иммуноглобулинами и глюкокортикостероидами в низких дозах. Показано проведение антикоагулянтной профилактики на протяжении 6 недель после родов.