

ТЕЗИСЫ VII КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ И IV КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

Абакумова А. В., Соловьев М. В., Тихомиров Д. С., Арутюнян Н. К., Крайзман А.А., Иругова Э. З., Мамаева Е. А., Старцев А. А., Туполева Т. А., Менделеева Л. П.

ВИРУСНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТГСК) является «золотым стандартом» терапии множественной миеломы (ММ). Ранний посттрансплантационный период характеризуется развитием миелотоксического агранулоцитоза и высоким риском развития инфекционных осложнений (ИО), в частности вирусных инфекций.

Цель работы. Определить частоту вирусных осложнений и спектр возбудителей у больных ММ после ауто-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 240 больных ММ (115 — мужчины, 125 — женщины) в возрасте от 19 до 69 лет (медиана 53 года), которым в период с 2019 по 2022 год выполнена ауто-ТГСК. Диагноз ММ устанавливали на основании критериев IMWG 2014г. Стадия заболевания по Durie-Salmon у 214 пациентов была расценена как III, у 9 — II и у 17 — I стадия. Миеломная нефропатия в дебюте болезни была отмечена у 50 (21%) больных, из них в 10 (20%) случаях требовалось проведение программного гемодиализа. До проведения ауто-ТГСК 72 пациента достигли ПР, 101 — ОХЧР, 56 — ЧР, стабилизацию — 4, у 7 пациентов выявлена прогрессия заболевания. На этапе мобилизации СКК заготовлено $(1,91-23,15) \times 10^6$ CD34⁺ клеток/кг. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось по программе MEL140-200. Медиана длительности агранулоцитоза составила 10 (4–97) дней. При развитии инфекционного эпизода методом ПЦР исследовали кровь, кал, мочу, слюну и бронхоальвеолярную лаважную жидкость (БАЛ) на наличие CMV, HHV 6 и EBV. При выявлении мукозитов и энтеропатии дополнительно в слюне и кале определяли ДНК HSV 1,2, при развитии пневмонии в БАЛ — РНК SARS-CoV2. В период нейтропении всем пациентам проводили противовирусную профилактику валацикловиром 500 мг/сут. При развитии тяжелого мукозита ротовой полости профилактика продолжалась внутривенным ацикловиром в эквивалентной дозе. При подтверждении инфекции, ассоциированной с HSV 1,2 проводили терапию ацикловиром в лечебной дозе 15 мг/кг, при развитии CMV- или HHV 6-инфекции ганцикловиром в дозе

10 мг/кг. При выявлении новой коронавирусной инфекции проводилась терапия молнупиравиром по 800 мг 2 раза в сутки.

Результаты и обсуждение. Вирусные осложнения в раннем посттрансплантационном периоде диагностировали у 17,9% больных ММ. Чаще всего возбудители вирусных инфекций регистрировались в периферической крови (33%) и в кале (26%). Мукозиты вирусной этиологии детектировали у 12% больных. Случаи вирусных пневмоний наблюдались в 4,7% случаев. У 1 больного диагностирована инфекция мочевыводящих путей, вызванная HHV 6. В 6 (14%) случаях отмечены кожные проявления инфекции, ассоциированной с HSV-1, -2. Наиболее часто выявляемым возбудителем вирусных инфекций был HHV 6 (49%). Случай новой коронавирусной инфекции был зафиксирован у 1 больного (табл.).

Заключение. Вирусные инфекции в раннем посттрансплантационном периоде в нашем исследовании диагностированы у 17,9% больных ММ. Наиболее часто детектировали HHV6 в периферической крови (20,9%) и кале (23,3%). Во всех случаях проводимая противовирусная терапия была эффективна. Не было зафиксировано ни одного летального случая, ассоциированного с вирусной инфекцией.

Таблица. Частота вирусных осложнений и спектр возбудителей после ауто-ТГСК

Локализация выявленных возбудителей	Количество случаев выявления нуклеиновых кислот возбудителей вирусных осложнений					Всего
	HSV I, II типа	HHV 6	CMV	EBV	SARS-CoV2	
кровь		9	4	1		33%
слюна	3			2		12%
кал	1	10				26%
моча		1				2,3%
БАЛ		1			1	4,7%
кожа	6					14%
Частота выявления возбудителя	23,3%	48,8%	9,3%	7%	2,3%	

Абдрахимова А. Р., Хижинский С. П., Кузьмина Е. П., Леонов Е. А., Хамаганова Е. Г.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ С НИЗКОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ У ДОНОРОВ РЕГИСТРА ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Подбор неродственного донора для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) проводится по HLA-генам. Гены A, B, C, DRB1, относятся к группе высокой экспрессии, несоответствие по этим генам оказывает сильное влияние на течение алло-ТГСК. К группе генов с низкой экспрессией относятся HLA-DRB3/DRB4/DRB5, HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DPB1, HLA-DPA1. Эти гены могут оказывать влияние на результаты частично-совместимых алло-ТГСК, вследствие кумулятивного эффекта несовпадений.

Цель работы. Установление частот аллелей генов с низкой экспрессией у доноров ГСК регистра НМИЦ гематологии.

Материалы и методы. Исследование включало 3485 неродственных доноров. Экстракцию ДНК проводили с помощью станции QIAcube (QIAGEN, Германия), для подготовки библиотек использовали наборы OneLamda AllType FASTplex NGS (США). Секвенировали на платформе Illumina MiSeq (США). Анализ полученных данных проводился с помощью TypeStream Visual Software (One Lambda, США) и базы данных IPDIMG/HLA. Частоты

аллелей DQB1, DQA1, DPB1, DPA1, DRB3/4/5 у доноров определялись с помощью программного обеспечения Arlequin, версия 3.5.2.2.

Результаты и обсуждение. У 3485 доноров на уровне двух полей и/или Р-групп было выявлено 28 аллелей гена DQB1, 25 аллелей гена DQA1, 35 аллелей гена DPB1 и 9 аллелей гена DPA1. Среди аллелей DQB1 с высокой частотой встречались: 03:01P — 20%, 05:01P — 14%, 06:02P — 11%, 02:02 — 11%, суммарная частота остальных выявленных DQB1 аллелей — 44%. Среди аллелей DQA1 с высокой частотой встречались: 01:02 — 19%, 05:05 17%, 02:01P — 14%, 01:01 — 13%, суммарная частота остальных выявленных аллелей DQA1 — 36%. Среди аллелей DPB1 наиболее высокочастотными были: 04:01P — 42%, 04:02P — 16%, 02:01P — 14%, 03:01P — 11%. Согласно TCE (T-Cell Eritore) классификации аллелей гена DPB1 к средней группе иммуногенности (TCE2) относятся аллели — 03:01P, 06:01P, 14:01P, 19:01P, 136:01, 45:01, 88:01 и 92:01, их суммарная частота составила 14%. Суммарная частота высокоиммуногенных (TCE1) аллелей составила менее 4% — 17:01P (2%), 10:01P (1%), 09:01P (менее 1%), остальные аллели DPB1 относились к низкоиммуногенным (TCE3). Среди аллелей

DPA1 с высокой частотой встречались: 01:03P — 85%, 02:01P — 11%, суммарная частота остальных аллелей 3%. На уровне двух полей и/или P-групп выявлено 14 аллелей гена DRB3, 8 аллелей гена DRB4 и 6 аллелей гена DRB5. Среди аллелей генов DRB3/4/5 с частотой более 1% встречались: DRB3*02:02P — 19%, DRB3*01:01P 14%, DRB4*01:03 — 19%, DRB4*01:03:01N — 4%, DRB5*01:01P — 12%, DRB5*02:02 — 4%.

Заключение. Установлены частоты аллелей генов HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DPB1, HLA-DPA1, HLA-DRB3/DRB4/DRB5

у доноров ГСК регистра НМИЦ гематологии. Среди HLA-генов с низкой экспрессией наибольший полиморфизм характерен для генов DPB1 и DQB1. Напротив, гены DRB3, DRB4, DRB5 и DPA1 характеризуются более низким разнообразием по сравнению с другими полиморфными HLA-генами. 18% исследованных доноров являются носителями DPB1-аллелей повышенной иммуногенности (группы TCE1+TCE2). Для минимизации риска развития посттрансплантационных осложнений рекомендуется дообследование пар донорреципиент по HLA-генам с низкой экспрессией.

Абдулпатахов А. Ш.¹, Алёшина О. А.¹, Ахмерзаева З. Х.¹, Ким Д. С.², Лучкина В. К.¹, Юрьев И. С.¹, Троицкая В. В.¹, Паровичникова Е. Н.¹

КЛИНИЧЕСКОЙ СЛУЧАЙ. ОБРАЗОВАНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России

Введение. Каждый год в России появляется 21,4 на 100 тыс. первичных опухолей ЦНС. Наиболее частыми из которых являются менингиомы и глиомы. В то же время, частота встречаемости острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) в возрастной группе старше 60 лет — 13 случаев на 100 тыс. По данным литературы, описаны единичные случаи синхронного развития ОМЛ и первичной опухоли ЦНС. Распространенность экстрамедуллярной миелоидной опухоли с ОМЛ — 10%, поражение ЦНС при этом встречается в 0,4%. В литературе описан 21 случай ОМЛ протекающего с экстрамедуллярным поражением ЦНС, 11 случаев по их КТ и/или МРТ характеристике были описаны как менингиома-подобные. Таким образом, при верификации диагноза ОМЛ и наличии опухоли ЦНС, при дифференциальной диагностике образования головного мозга (ГМ), помимо прочего, должно учитываться, вероятное, экстрамедуллярное поражение ЦНС.

Цель работы. Описать клинический случай пациента с синхронной первичной опухолью ЦНС и ОМЛ.

Материалы и методы. Пациентка К. 61 год, учитывая, нарастающие в течение 2-х месяцев: генерализованную головную боль, головокружение, слабость левой руки и ноги, выполнено МРТ ГМ: в лобно-височной области правого полушария ГМ определяется массивное объемное образование, размерами 73×38×58 мм, предположительно менингиома (рис. 1). Пациентка направлена в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко для уточнения диагноза, выполнения оперативного лечения. В ОАК от 28.04.23 г. — WBC $0,72 \times 10^9/\text{л}$, Hb — 102 г/л, PLT — $134 \times 10^9/\text{л}$. Учитывая цитопению, направлена

в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. При дообследовании в пункции костного мозга 55,2% — бластных клеток (рис. 2). Мутации в гене NPM1; CEBPA; FLT3 ITD и TKD, NRAS/KRAS не выявлены. Люмбальная пункция ввиду наличия гигантского образования с признаками масс-эффекта прилежащих отделов вещества ГМ не проводилась. Верифицирован диагноз ОМЛ, стандартный кариотип, промежуточный риск ELN. Учитывая необходимость начала, по жизненным показаниям, курса специфической терапии ОМЛ, протекающего с цитопенией, было принято решение о проведении индукционного курса ХТ «7+3». Без выполнения стереотаксической биопсии образования ГМ, с последующим оперативным лечением опухоли при достижении ремиссии и восстановлении показателей крови. В контрольной миелограмме после 1-го курса на фоне сохраняющегося глубокого агранулоцитоза определяется 89% бл. кл. Следующим этапом решено провести курс «Аза + Вен», на 8-й день, учитывая развитие смешанного сепсиса, курс прерван. На 14-й день после курса восстановления показателей (общий период агранулоцитоза составил 58 д), на 21-й день в миелограмме 2% бл. кл., минимальная остаточная болезнь (МОБ) — 0,19%.

Результаты и обсуждение. Было выполнено радикальное удаление образования ГМ, по данным гистологического исследования: атипичная менингиома, WHO Grade 2. В последствии проведено 2 курса монотерапии Азациитидином. В контрольной пункции КМ: 1,2% бл. кл., МОБ не обнаружена.

Заключение. Описан редкий клинический случай с синхронной опухолью ЦНС и ОМЛ.



Рис. 1

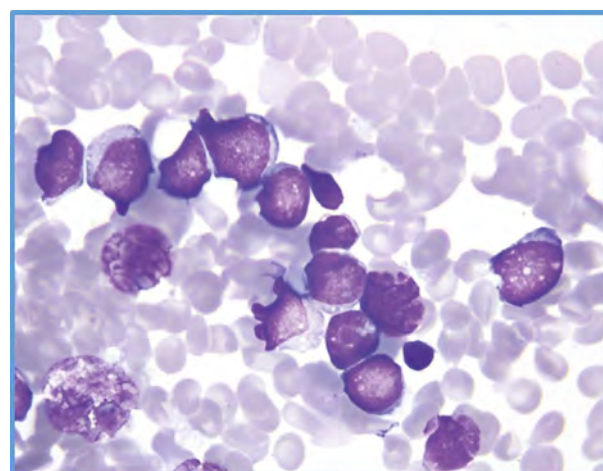


Рис. 2

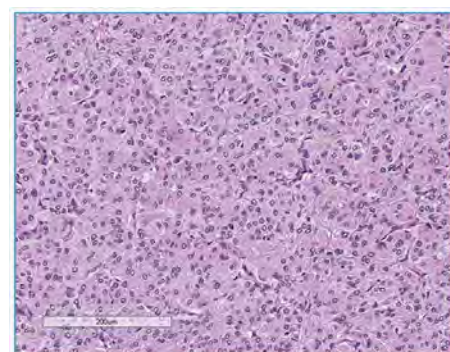


Рис. 1. Участки менингиомы менинготеломатозного строения.

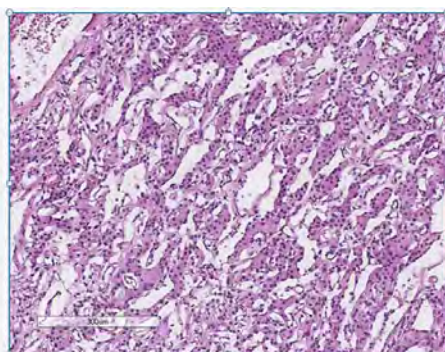


Рис. 2. Участки микрокистозного строения.

Абдурашидова Р. Р., Мангасарова Я. К., Рисинская Н. В., Ковригина А. М., Шуплецова И. А., Сурин В. Л., Чабаяева Ю. А., Никулина Е. Е., Куликов С. М., Звонков Е. Е., Судариков А. Б.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АБЕРРАЦИЙ МИКРОСАТЕЛЛИТНЫХ ПОВТОРОВ В РЕГИОНАХ PDL1/PD-L2, CИТА И ЭКСПРЕССИИ PD-1, PDL-1, CТLA-4 И HLA-DR ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ПМВКЛ — высокохимиочувствительная и в 90% случаев излечимая агрессивная опухоль. Однако при констатации рецидива/рефрактерности прогноз заболевания крайне неблагоприятный. В отличие от других неходжкинских лимфом, при ПМВКЛ не существует предиктивных молекулярных и иммуногистохимических (ИГХ) маркеров в дебюте заболевания. Актуальным остается поиск новых факторов неблагоприятного прогноза с учетом патогенеза ПМВКЛ, для выделения группы больных, требующих ранней интенсификации терапии.

Цель работы. Выполнить анализ прогностической значимости LOH (loss of heterozygosity), EMAST (elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats) микросателлитных повторов (МСП), ближайших к генам PD-L1/PD-L2 (локус 9p24.1), CИТА (локус 16p13.13) и экспрессии PD-L1, HLA-DR, PD-1 и CТLA-4 при ПМВКЛ в рамках протокола R-DA-EPOCH-21.

Материалы и методы. В исследовании включено 63 пациента с ПМВКЛ, для всех больных исследован аллельный дисбаланс (АД) МСП, ближайших к генам PD-L1/PD-L2 (локусы 9p24.1 ((gt)n и (ttat)m) и CИТА (локусы 16p13.13 ((ca)n и (gt)m) методом STR-ПЦР с помощью оригинальной панели праймеров. Для выборки из 30 больных проведена оценка экспрессии PD-L1 и HLA-DR на опухолевых CD20⁺ клетках и экспрессии PD-1 и CТLA4 на мелких Т-клетках CD3⁺ реактивного микроокружения опухоли. Общая выживаемость (ОВ) рассчитывалась как время от установки диагноза до смерти от любой причины. Бессобытийная выживаемость (БСВ) рассчитывалась от начала лечения до рецидива, прогрессии, смены терапии или смерти.

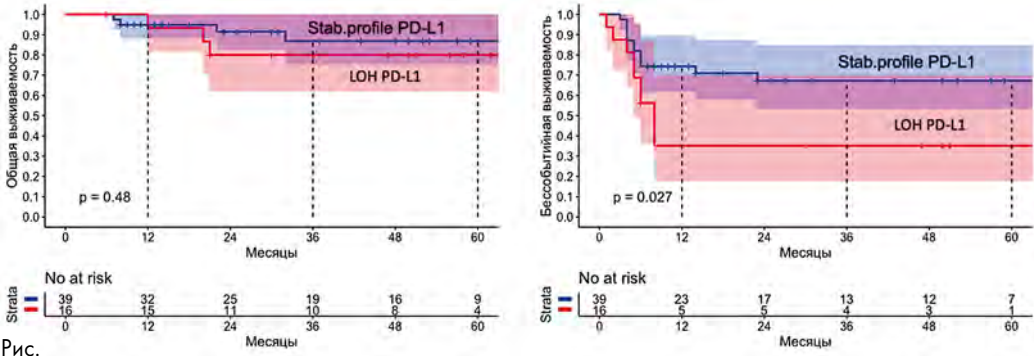
Результаты и обсуждение. Гомозиготность по обоим маркерам вблизи генов CИТА и PD-L1/PD-L2 была обнаружена в 12,7% (n=8/63), в дальнейшем эти пациенты не включались в анализ в связи с невозможностью оценки LOH. АД вблизи генов PD-L1/PD-L2 и CИТА наблюдался в 50,9% (n=28/55) и 30,9% (n=17/55), соответственно. При оценке экспрессии PD 1, PD L1, CТLA 4 и HLA-DR в группе больных ПМВКЛ позитивными были 83,3% (n=25/30), 33,3% (n=10/30), 96,7% (n=29/30) и 73,3% (n=22/30), соответственно. Подробнее частота встречаемости aberrаций исследуемых МСП представлена в табл. 1. В группе ПМВКЛ с LOH вблизи PD-L1 отмечено снижение БСВ на сроках 12 и 36 мес. с 75%

и 67% до 35%, в сравнении с больными со стабильным профилем МСП, ближайших к PD-L1 (p=0,027, RR 3,75 (95% ДИ 1,11–12,69) (рис. 1). Влияния на ОВ, БРВ и БПВ не было получено т. к. у 10 из 16 (62,5%) пациентов после индукционных циклов проводилась ВХТ. Остальные молекулярные и ИГХ исследуемые биомаркеры не оказали влияния на ОВ и БСВ.

Закключение. Полученные результаты позволяют предположить, что исследуемые молекулярные изменения могут быть связаны с увеличением числа копий гена в локусе 9p24.1, что позволяет разработать новые иммунотерапевтические подходы.

Таблица. Частота встречаемости АД микросателлитных повторов, ближайших к генам PD-L1/PD-L2 и CИТА у пациентов с ПМВКЛ

Исследуемый биомаркер	ПМВКЛ, n=55			
	28 (50,9%)		EMAST, n (%)	
АД 9p24.1 (гены PD-L1/PD-L2), n (%)	LOH, n (%)		EMAST, n (%)	
	25 (45,5%)		5 (5,5%)	
	PD-L1	PD-L2	PD-L1	PD-L2
	16 (29%) из них PD-L2 гомозиготный у 6 (37,5%), АД PD-L2 у 9 (56,3%)	18 (32,7%) из них PD-L1 гомозиготный у 9 (50%), АД PD-L2 у 9 (50%)	3 (5,5%)	2 (3,6%)
АД 16p13.13 (CИТА — нуклеотидные повторы CA и GT), n (%)	ПМВКЛ, n=55			
	17 (30,9%)		EMAST, n (%)	
	LOH, n (%)		EMAST, n (%)	
	14 (25,5%)		3 (5,5%)	
	CA	GT	CA	GT
	14 (25,5%) из них GT гомозиготный у 4 (28,6%), АД GT у 10 (71,1%)	10 (18,2%) из них CA гомозиготный у 0, АД CA у 10 (100%)	3 (5,5%)	0



Абдурашидова Р. Р., Мангасарова Я. К., Звонков Е. Е.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСТРАМЕДИАСТИНАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная медиастинальная (тимическая) В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) является экстранодальной опухолью, происходящей из В-клеток мозгового слоя тимуса. ПМВКЛ является редким вариантом агрессивной В-клеточной лимфомы. Для данного заболевания характерен инфильтративный радиальный рост, вовлекающий легкие и прилегающие мягкие ткани в передневерхнем средостении. Экстрамедиастинальные очаги (ЭМО)

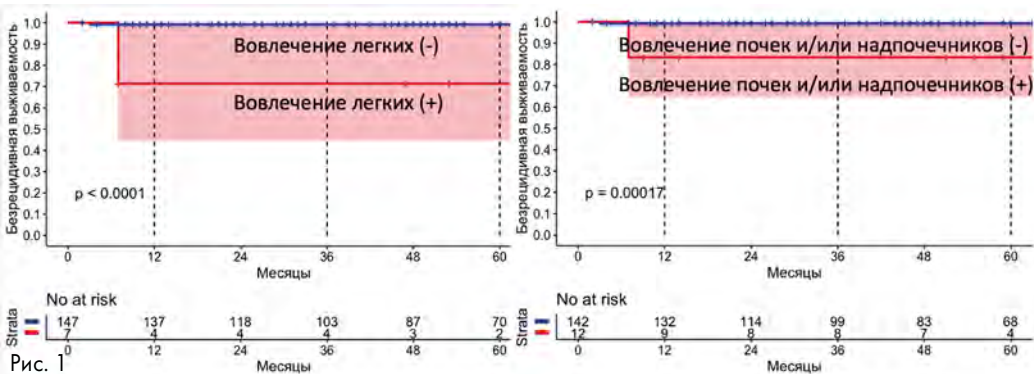


Рис. 1

при ПМВКЛ встречается примерно в 10% случаев, наиболее частые локализации для нее почки, надпочечники, яичники, поджелудочная железа, печень. Мы не нашли ни одного крупного исследования, оценивающего прогноз заболевания при наличии ЭМО, особенность также в том, что опубликованные исследования включали пациентов на разных протоколах лечения.

Цель работы. Оценить влияние ЭМО на прогноз ПМВКЛ в рамках протокола R-DA-EPOCH.

Материалы и методы. В исследование включено 154 пациента с ПМВКЛ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2012 по 2023 г. Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета R 4.1 (США), а также оболочки RStudio. Общая выживаемость (ОВ) рассчитывалась как время от установки диагноза до смерти от любой причины. Длительность жизни в расчетах беспрогрессивной и безрецидивной выживаемости (БПВ и БРВ) была определена как время от начала лечения и достижения ремиссии до прогрессии и рецидива, соответственно. Точкой цензурирования во всех расчетах являлась дата последнего контакта с пациентом. Статистическую значимость различий между кривыми выживаемости в группах определяли с помощью теста log-rank.

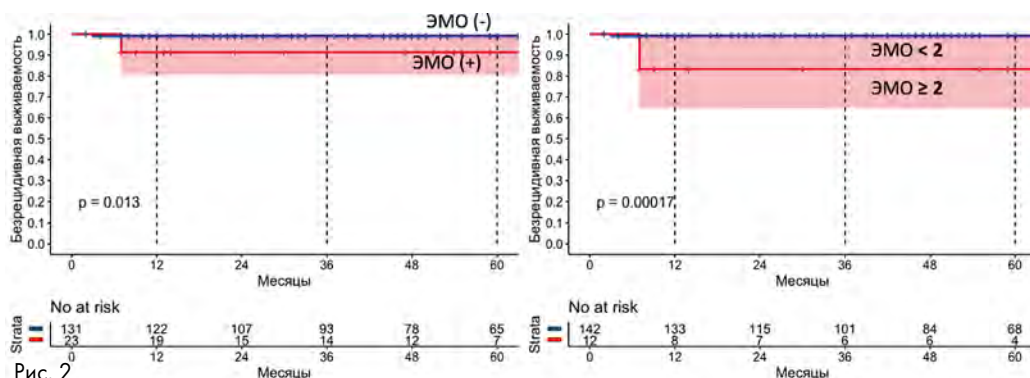
Результаты и обсуждение. ЭМО в дебюте заболевания были выявлены у 14,94% ($n=23/154$) больных, у 48% ($n=12/25$) из них определялось наличие двух и более ЭМО. Более подробная частота встречаемости различных ЭМО представлена в таблице. При проведении однофакторного анализа обнаружили, что наличие ЭМО и вовлечение почек и/или надпочечников не снижает ОВ и БПВ, но влияет на БРВ. В группах с одним и несколькими ЭМО БРВ снизилась с 99 до 91% ($p=0,013$; ОР 12,38 (95% ДИ 1,07–142,65, $p=0,04$)) и с 99 до 83% ($p=0,00017$; ОР 28,2 (95% ДИ 2,35–338,28, $p=0,008$)), соответственно (рис. 1а). Проведен анализ риска рецидива в зависимости от локализации ЭМО (табл.). Значимое снижение БРВ было обнаружено при изолированном поражении легких и почек/надпочечников с 99 до 71% ($p<0,0001$; ОР 58,4 (95% ДИ

4,51–755,8, $p=0,002$)) и с 99 до 83% ($p=0,00017$; ОР 28,2 (95% ДИ 2,35–338,28, $p=0,008$)) соответственно (рис. 1б).

Закключение. Впервые на большой выборке ПМВКЛ, получавших терапию в рамках одного протокола продемонстрировано увеличение риска рецидива при наличии ЭМО. Эти данные подчеркивают необходимость рассмотрения наличия ЭМО в качестве важного фактора при выборе стратегии лечения.

Таблица. Частота экстрамедиастинального поражения при ПМВКЛ и относительный риск развития рецидива ПМВКЛ

Локализация ЭМО	Частота встречаемости, n (%)	ПМВКЛ, n=154		
		ОР	95% ДИ	p-value
Почки и/или надпочечник	12 (7,79%)	28,2	2,35–338,28	$p=0,008$
Желудок	3 (1,95%)	1,16	0 – Inf	$p=0,991$
Печень	7 (4,55%)	12,08	0,96 – 152,54	$p=0,054$
Поджелудочная железа	8 (5,19%)	4,12	0 – Inf	$p=0,991$
Легкие (изолированно)	7 (4,55%)	58,4	4,51 – 755,8	$p=0,002$
Яичник	5 (3,25%)	4,12	0 – Inf	$p=0,991$
Кости	7 (4,55%)	12,08	0,96 – 152,54	$p=0,054$
Селезенка	2 (1,30%)	1,16	0 – Inf	$p=0,991$



Абдурашидова Р. Р., Горенкова Л. Г., Мангасарова Я. К., Ковригина А. М.

ПЕРВИЧНАЯ КОЖНАЯ GAMMA/DELTA Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная кожная gamma/delta Т-клеточная лимфома (КГДТКЛ) представляет собой чрезвычайно редкую и высокоагрессивную опухоль. Эта патология характеризуется клональной пролиферацией зрелых активированных гаммадельта-Т-клеток с цитотоксическим фенотипом. КГДТКЛ составляет менее 1% всех случаев кожных Т-клеточных лимфом. Большинство данных о заболевании основано на ограниченных исследованиях или описаниях клинических случаев. Заболевание протекает агрессивно, с быстрым прогрессированием и плохим прогнозом для пациентов. Медиана выживаемости составляет около 15 месяцев, а пятилетняя общая выживаемость 10–30%. В результате применения стандартной терапии развивается быстрая химиорезистентность. Единственной возможностью излечения является интеграция таргетной терапии и выполнение аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТГСК) в первую линию лечения.

Цель работы. Представление редкого клинического случая КГДТКЛ.

Материалы и методы. Пациентка Ч, 54 лет, поступила в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в апреле 2022 г. с генерализованным поражением кожи и мягких тканей. Особое внимание привлекало обширное язвенное поражение кожи и мягких тканей с участками некроза на левой нижней конечности (фото 1). Выявлено повышенное накопление 18-ФДГ в очагах поражения с SUVmax до 23,7. Диагноз КГДТКЛ был верифицирован на основании гистологического и иммуногистохимического исследования. Микробиологическое исследование биоптата выявило дрожжевые клетки и мицелий, характерный для плесневых грибов, был получен рост мицелиальных грибов *Acremonium* spp. и *Fusarium proliferatum* без признаков диссеминации.

Результаты и обсуждение. В связи с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом в качестве первой линии терапии



Рис. 1

выбрана схема по программе ESGAP (этопозид, метилпреднизолон, цисплатин, гемцитабин) с добавлением иммуноконъюгата



Рис. 2

(брентуксимаб ведотин) и выполнение алло-ТГСК при достижении ремиссии. Противогрибковая терапия применялась на протяжении всего лечения. После двух курсов ХТ наблюдалась значительная положительная динамика: уменьшились размеры образований, гиперемия и степень инфильтрации (фото 2). После проведения четырех курсов ХТ клинически зафиксирован полный регресс всех кожных поражений, однако посткурсовый период осложнился панцитопенией, Гр-сепсисом, инвазивным грибковым поражением легких и острым почечным повреждением. Через четыре недели после окончания четвертого курса ХТ появились новые очаги поражения на коже лица и нижних конечностей, при гистологическом исследовании подтверждено специфическое поражение. Была инициирована сдерживающая противоопухолевая терапия, однако КГДТКЛ продолжала прогрессировать, у больной развилась нейтролейкемия, что привело к летальному исходу.

Заключение. Особенность данного клинического случая КГДТКЛ в выявлении инфицирования раневой поверхности сочетанной грибковой инфекции в дебюте заболевания. Несмотря на интенсивное лечение, включая высокодозную ХТ, заболевание продемонстрировало быстрое прогрессирование с серьезными осложнениями, ведущими к летальному исходу. Этот случай подчеркивает сложности, связанные с лечением КГДТКЛ, особенно в контексте сопутствующих инфекционных осложнений.

Агабекян В. С.¹, Арабаджан С. М.², Токарева В. В.¹, Печкуров С. А.¹, Сорочинский М. А.¹, Карташева С. В.¹, Голубев В. В.¹

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ АКУШЕРСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

¹ГБУ РО «Перинатальный центр», ²Центр Репродукции Человека и ЭКО

Введение. Акушерские кровотечения являются одной из ведущих причин материнской смертности во всем мире. Нарушения гемостаза при акушерских кровотечениях не всегда прогнозируемы и требуют объективной лабораторной диагностики с использованием интегральных прикроватных тестов. Тактика лечения массивных акушерских кровотечений (МАК) кардинально отличается от стадии нарушенных параметров системы гемостаза.

Цель работы. Оценка эффективности проводимой фармакологической коррекции при акушерской кровопотере во время операции кесарево сечение.

Материалы и методы. Проведен анализ истории болезни 55 беременных женщин после акушерских кровотечений в возрасте 22–35 лет. Причиной кровотечения у 30 женщин была преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, у 20 — атония матки, у 5 — предлежание плаценты.

Результаты и обсуждение. Анализ проведенных исследований выявил, что у всех женщин отмечалась кровопотеря в объеме 2–3 л со снижением гемоглобина и развитием гипокоагуляции, гипофибриногенемии, тромбоцитопении. После своевременного проведения

хирургического гемостаза проводилась инфузионная терапия: сбалансированные кристаллоидные растворы, коллоиды, свежезамороженная плазма, транексамовая кислота. Истощение факторов свертывания приводило к развитию гипокоагуляции, в связи с чем вводились ингибиторы фибринолиза, концентрат протромбинового комплекса (КПК), активированный VII фактор свертывания, криопреципитат, свежезамороженная плазма. Необходимо отметить, что показаниями для использования свежезамороженной плазмы и криопреципитата являлось снижение уровня фибриногена менее 1 г/л. Наибольшее значение при проведении мониторинга придаем тому факту, что эффективность вводимых препаратов резко снижается при гипотермии, ацидозе, низком уровне тромбоцитов и фибриногена, в связи с чем используем только согретые до 35–40 градусов инфузионные растворы и проводим постоянное согревание пациентки.

Заключение. Использование современных лекарственных препаратов (транексамовая кислота, концентрат протромбинового комплекса, активированный VII фактор свертывания) и своевременно начатая и правильная инфузионно-трансфузионная программа позволяют минимизировать объем кровопотери при МАК.

Агабекян В. С.¹, Арабаджан С. М.², Токарева В. В.¹, Печкуров С. А.¹, Безверхий А. А.¹, Карташева С. В.¹

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ПЛАЗМАФЕРЕЗА

¹ГБУ РО «Перинатальный центр», ²Центр Репродукции Человека и ЭКО

Введение. Коррекция нарушений гемостаза во время беременности в последние годы представляют значительные проблемы при различной патологии. Особенно важно учитывать эти нарушения у беременных при наличии в анамнезе акушерской патологии (привычное невынашивание, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода, задержка развития плода). Коррекция нарушений свертывающей системы достаточно эффективно проводится с помощью низкомолекулярных гепаринов (НМГ), однако у некоторых пациентов не всегда достигается полноценный эффект.

Цель работы. Оценка эффективности метода плазмафереза у беременных с различными нарушениями гемостаза.

Материалы и методы. Исследования проводились у 57 беременных на разных сроках беременности (18–28 недель). Возраст беременных от 22 до 38 лет. Основным показанием для назначения сеансов плазмафереза являлось нарушение гемостаза и отсутствие эффекта

от проводимой комплексной терапии (фраксипарин, клексан, аспирин). Курс лечения состоял из 3–5 сеансов плазмафереза, объем плазмозамещения составлял 30% объема циркулирующей крови, плазмозамещение осуществлялось раствором стерофундина. Сеансы плазмафереза проводили на аппарате «Haemonetics». Осложнений при проведении сеансов плазмафереза не отмечалось.

Результаты и обсуждение. У всех беременных были выявлены нарушения системы гемостаза различной степени выраженности: повышение уровня фибриногена, удлинение ПВ, укорочение АЧТВ, повышение РФМК. Все беременные получали препараты НМГ и при отсутствии эффекта были направлены на проведение сеансов плазмафереза. Анализ проведенных исследований показал, что у всех беременных после проведенных сеансов отмечался хороший клинический эффект с нормализацией показателей системы гемостаза, причем у 45 — после 3 сеансов, у 12 — потребовалось проведение 5 сеансов плазмафереза. К концу

беременности у всех обследуемых наблюдались нормальные показатели системы гемостаза в пределах допустимых значений.

Заключение. Проведенные исследования позволяют отметить, что использование метода плазмафереза в комплексе с антикоагулянтами приводит к нормализации системы гемостаза без повышения риска кровотечения. Своевременная коррекция нарушений системы гемостаза позволила успешно пролонгировать беременность у всех пациенток.

Акежева К. А., Васильева А. Н., Алешина О. А., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ С БАЗОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) — особый вариант острого миелоидного лейкоза с преобладанием аномальных промиелоцитов, характеризующийся генетическими мутациями, приводящими к рекомбинации гена RARA с геном PML (мутация t (15; 17) (q22; q12)). В результате транслокации между хромосомами 15 и 17 (t (15; 17); (q22; q12)) образуется аномальный онкогенный фузионный белок промиелоцитарного лейкоза/альфа-рецептора ретиноевой кислоты (*PML-RAR α*). Стандартный протокол лечения пациентов с ОПЛ включает использование триоксиды мышьяка и третиноина (ATO-ATRA). Наличие базофильной дифференцировки не свойственно при ОПЛ, в связи с чем описание данного клинического случая является актуальным. В настоящее время имеется ограниченное количество научных данных о клиническом течении и ответе на стандартную терапию у пациентов с ОПЛ с базофилией. В литературе описаны единичные клинические случаи.

Цель работы. Описать клинический случай и течение заболевания у пациента с ОПЛ, протекающего в дебюте с базофилией.

Материалы и методы. Пациент С., 33 лет поступил с диагнозом острый лейкоз. При поступлении жалобы на очаги гиперемии на конечностях, животе. В гемограмме базофилия 12% (N 01%). При дообследовании: в миелограмме бластные клетки 64%, промиелоциты 0,4%, популяция базофилов 20,8% с иммунофенотипом CD13⁺ CD33⁺,

выявлен клон с диагностической транслокацией t(15;17), химерным транскриптом PML-RAR α . В связи с наличием на кожных покровах множественных очагов гиперемии, папулезных высыпаний, выявлением базофилии в периферической крови и костном мозге, проведено обследование с целью исключения системного мастоцитоза. Уровень триптазы в сыворотке 27,7 мкг/л (N менее 11,4 мкг/л), отсутствие мутаций V600E гена *BRAF*, D816V в гене *c-kit*. Таким образом, изменения кожного покрова были расценены как проявление ОПЛ и установлен диагноз острый промиелоцитарный лейкоз, протекающий с базофилией.

Результаты и обсуждение. После верификации диагноза было принято решение о применении стандартного режима химиотерапии по протоколу ATO-ATRA в качестве первой линии. На фоне курса регрессировали все кожные проявления. После 1 курса индукции была достигнута молекулярная ремиссия. Пациент находится на этапе 4 курса консолидации, продолжается наблюдение для оценки отсроченных эффектов использованной терапии.

Заключение. Данное описание клинического случая демонстрирует высокую эффективность применения протокола ATO-ATRA в качестве лечения редкой нозологической формы ОПЛ. У пациентов с ОПЛ и базофилией необходимо проводить дифференциальную диагностику для исключения других гемобластозов, проявляющихся базофилией.

Александрова Т. Н.¹, Лямкина А. С.¹, Мулина И. И.², Михайлова Е. С.¹, Аутеншлюс А. И.¹, Агеева Т. А.¹, Поспелова Т. И.¹

РОЛЬ ЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА В ДОСТИЖЕНИИ БОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ²ГБУ РС(Я) Республиканская больница № 1 — Национальный центр медицины

Введение. Известно, что опухолевые клетки-предшественники путем ремоделирования костномозговой ниши благодаря усилению синтеза провоспалительных цитокинов поддерживают собственную выживаемость, активируясь и вступая в клеточный цикл пролиферации при отмене таргетного действия. Гиперсекреция цитокинов способствует накоплению мутаций, прогрессированию злокачественного процесса и селекции резистентных к терапии опухолевых клонов.

Цель работы. Изучить взаимосвязь концентрации цитокинов в сыворотке крови с эффективностью терапии больных хроническим миелолейкозом.

Материалы и методы. У 74 пациентов (средний возраст — 54±14 года (95% ДИ 50–57)) с хронической фазой хронического миелолейкоза (ХМЛ) проведено определение концентрации цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, IFN- α и VEGF-A) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. На момент включения в исследование терапия ИТК1 иматинибом проводилась 48 (64,9%) больным, ИТК2 — 26 (35,1%) больным. 50 (67,6%) пациентов достигли большого молекулярного ответа (БМО) при медиане времени наблюдения 4 года (1–9). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.6. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для вычисления порогового значения концентраций цитокинов, с помощью которых определяли группу благоприятного и неблагоприятного прогноза в отношении вероятности достижения БМО, использовали метод построения ROC-кривых.

Результаты и обсуждение. Анализ концентрации цитокинов в сыворотке крови больных ХМЛ в зависимости от эффективности терапии показал, что цитокиновый дисбаланс с повышением концентрации провоспалительных цитокинов и VEGF-A сопряжен с риском недостижения БМО на ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) (рис.).

При ранжировании факторов риска недостижения БМО наиболее значимыми предикторами являлись высокая концентрация IL-17 (ОШ=0,412; 95% ДИ 0,245–0,692) и IL-1 β (ОШ=0,518; 95% ДИ 0,369–0,727). Наибольшей диагностической значимостью по результатам ROC-анализа обладали методы определения концентраций IL-1 β (AUC=0,831, 95% ДИ 0,788–0,952, $p<0,001$) и IL-17 (AUC=0,879, 95% ДИ 0,836–0,995, $p<0,001$), для которых чувствительность и специфичность составили 86,0% и 80,6%, 94,1% и 76,7% соответственно. При этом, оптимальное пороговое значение концентрации IL-1 β составило 2,5 пг/мл, IL-17—2,3 пг/мл. Цитокиновый дисбаланс у больных ХМЛ сохранялся даже при достижении глубокого МО (табл.). У пациентов с глубоким МО наблюдается снижение концентраций IL-1 β и IL-17 до значений, сопоставимых с контрольной группой (0,88 (0,88–2,21) пг/мл и 0,88 (0,882,19) пг/мл, $p=0,883$ и (1,23±1,23

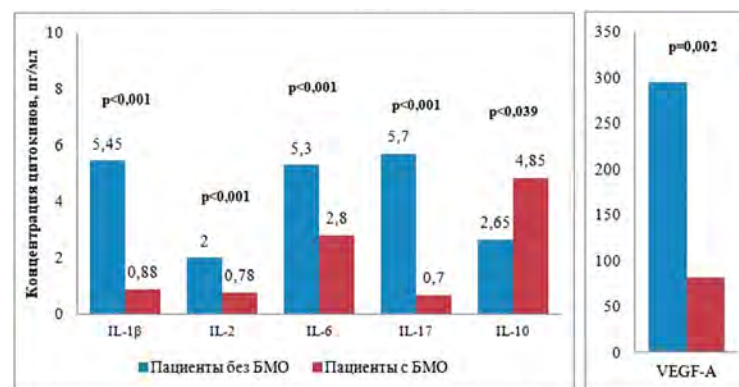


Рисунок. Концентрация цитокинов у больных ХМЛ в зависимости от молекулярного ответа

(0,73–3,18) и 0,10±0,00 (0,10–0,10), $p=0,165$), что свидетельствует о вероятном потенциале использования данных биомаркеров, наряду с VEGF-A, для мониторинга безопасности отмены терапии.

Заключение. Больные ХМЛ, не достигшие БМО, характеризуются усилением продукции провоспалительных цитокинов и VEGF-A, что может вносить вклад в развитие резистентности к ИТК. Определение концентраций IL-1 β и IL-17 у больных ХМЛ может являться полезным инструментом для раннего выявления лиц с риском неудачи терапии.

Таблица. Концентрация цитокинов у больных ХМЛ с МО^{5,0} и контрольной группы, пг/мл

Цитокин	Больные ХМЛ с МО ^{5,0} (n=15)	Контрольная группа (n=15)	p
	Me (Q ₁ – Q ₃)		
TNF-α	2,30 (2,00 – 6,83)	0,50 (0,20 – 2,00)	0,003
IL-6	3,70 (1,85 – 9,30)	0,70 (0,40 – 0,90)	<0,001
IL-10	3,80 (2,98 – 5,82)	0,95 (0,95 – 0,95)	<0,001
IL-18	315,95 (187,65 – 406,83)	106,00 (91,70 – 159,90)	0,003
VEGF-A	79,85 (46,55 – 271,65)	278,80 (146,45 – 407,25)	0,023

Алешина О. А., Овсянникова Л. С., Ерошенков Д. Ю., Васильева А. Н., Лучкина В. К., Ахмерзаева З. Х., Терехова Е. О., Дроков М. Ю., Кохно А. В., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ОПЫТ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ/РЕФРАКТЕРНЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПРОТЕКАЮЩИМИ С ВОВЛЕЧЕНИЕМ 7-й ХРОМОСОМЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Аномалии 7-й хромосомы (del, моносомия) встречаются в 5% случаях при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) и являются факторами неблагоприятного прогноза. Ведутся поиски эффективной терапии для данной группы пациентов. Аспарагин поставляется в клетку внутриклеточным синтетическим путем с помощью аспарагинсинтетазы, кодирующий ген которой находится в 7q21.3. Опухолевые клетки с аномалией 7-й хромосомы более чувствительны к воздействию аспаргиназы, что может определять сочетанный эффект с химиотерапией при ОМЛ с вовлечением 7-й хромосомы.

Цель работы. Представить 2 клинических случая включения в терапию пэгаспаргазы и таргетных препаратов у пациентов с ОМЛ с вовлечением 7 хромосомы.

Материалы и методы. Наблюдались 2 пациента (П) с диагнозом ОМЛ с вовлечением 7-й хромосомы, рефрактерным/рецидивирующим (р/р) течением заболевания. П1: 24 лет, ОМЛ с комплексным кариотипом (del 7(q), t(11;12),t(1;8)), гиперлейкоцитозом (167,8 тыс/мкл). После курса «7+3» была достигнута МОБ+ ремиссия (МОБ 0,023%). Далее проведены 2 курса Aza-Ven, достигнута МОБ-ремиссия, выполнена алло-ТГСК от родственного гаплоидентичного донора. Кондиционирование в режиме RIC:Flu+Bu. На +2 мес констатирован МОБ+ рецидив, примесь ДНК реципиента 2%. Проводилась терапия Aza-Ven, трансфузия лимфоцитов донора. На сроке +3 мес констатирован морфологический рецидив заболевания. П2: 25 лет, ОМЛ (трансформация из МДС) с моносомией 7, трисомией 8, мутациями генов GATA2, NRAS. Проведено 3 курса Aza+Ven, ремиссия не была достигнута. Констатировано рефрактерное течение заболевания.

Результаты и обсуждение. Обоим пациентам были проведены курсы CLAM (цитарабин 1000 мг/м² дни 1–5, кладрибин 5 мг/м² дни

1–5, митоксантрон 10 мг/м² дни 1–2) + пэгаспаргаза (1000 Ед/м²). П1 получал данный курс в сочетании с венетоклаком 400 мг дни 1–5, П2 с траметинибом 2 мг дни 1–5 (в связи с наличием мутации NRAS). После курсов у обоих пациентов развилась цитопения IV степени, которая не разрешалась более 50 дней. Через месяц после курса (+ 21–+28 день) у обоих пациентов сохранялся агранулоцитоз, а в костном мозге выявлялись повышенное количество бластных клеток (14–19%). При повторной пункции через 2 недели (+ 37...+42 день) отмечалось самостоятельное снижение бластных клеток (0–3,2%), но при этом сохранялся агранулоцитоз (табл.1). В обоих случаях сохранялась персистенция МОБ. Обоим пациентам была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора. На срок +1 месяц констатировано приживление трансплантата, сохраняется МОБ-ремиссия заболевания.

Заключение. Показана эффективность схемы CLAM+пэгаспаргаза+таргетный препарат у пациентов молодого возраста с р/р ОМЛ с вовлечением 7 хромосомы. Получены данные, что после курса CLAM+пэгаспаргаза с таргетными препаратами контрольную пункцию следует выполнять на сроке не ранее чем 6 недель после курса, чтобы ложно не установить рефрактерность с учетом клинических случаев. В связи с тяжелой степенью миелотоксичности данной схемы терапии, необходимо включать выполнение ТГСК в программу данной терапии.

Таблица. Характеристика пациентов

	4 неделя после CLAM + пэгаспаргаза			5–6 неделя после CLAM + пэгаспаргаза		
	ОАК (л)	ПКМ	МОБ	ОАК (л)	ПКМ	МОБ
Пациент 1	0,02 x10 ⁹ /л	19%	16,86%	0,1 x10 ⁹ /л	0%	1,1%
Пациент 2	0,05 x10 ⁹ /л	14,8%	7,76%	0,29 x10 ⁹ /л	3,2%	6,33%

Алешина О. А., Овсянникова Л. С., Ерошенков Д. Ю., Данилина А. М., Васильева А. Н., Лучкина В. К., Ахмерзаева З. Х., Грибанова Е. О., Паровичникова Е. Н.

ТЕРАПИЯ БЛИНАТУМОМАБОМ ПРИ РЕФРАКТЕРНОМ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ В-ОЛЛ: СКОРОСТЬ РЕДУКЦИИ ОПУХОЛЕВОГО КЛОНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Блинатумомаб — биспецифическое анти-CD3/анти-CD19 моноклональное антитело, которое применяется у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением В-острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) и персистенцией МОБ (минимальной остаточной болезни). Из-за дозозависимой активности, короткого периода полувыведения необходима постоянная инфузия блинатумомаба для эффективной активации Т-клеток. Длительность терапии составляет 28 дней, однако данных о медиане достижения ремиссии в литературе недостаточно.

Цель работы. Представить мониторинг клиренса бластных клеток и МОБ у пациентов с В-ОЛЛ, получающих терапию блинатумомабом.

Материалы и методы. Пациент № 1: 62 лет, с диагнозом ВП-ОЛЛ, протекающий в дебюте с поражением периферических лимфатических узлов, печени, нейролейкемией. Проводилась терапия по протоколу ОЛЛ-2009 для старшей возрастной группы. После 2

фазы индукции выполнена пункция костного мозга (ПКМ): бластные клетки: 11,2%. Констатировано первично-рефрактерное течение заболевания. Проведена терапия блинатумомабом. На фоне терапии отмечалась нейротоксичность (тремор, панические атаки, головные боли), которая купировалась терапией дексаметазона. Пациент № 2: 39 лет, с диагнозом ВП-ОЛЛ, протекающий в дебюте со спленоомегалией. Проводилась терапия протоколу ОЛЛ-2016. На 70-й день протокола была выполнена ПКМ: бластные клетки: 1,2%, МОБ — 0,006%. Таким образом, констатирована персистенция МОБ. Проведена терапия блинатумомабом, без осложнений. Пациент № 3: 35 лет с диагнозом ВП-ОЛЛ, протекающий в дебюте с гиперлейкоцитозом 200 тыс/мкл. После проведения I и II фаз индукции по протоколу ОЛЛ 2016 ремиссия не была достигнута. Проведен курс FLAGIda+Ритуксимаб, констатировано резистентное течение. Далее наблюдалась по месту жительства, лечение не получала. Через 2 года

поступила с развернутым рецидивом заболевания. Проведен курс химиотерапии по программе «бортезомиб+дексаметазон+митоксантрон+винкристин». Ответ на терапию получен не был. Проведена терапия блинатумомабом. Отмечалась нейротоксичность (изменение почерка, боли в кистях и стопах), галлюцинации. Проводилась терапия дексаметазоном, кратковременное приостановление инфузии с регрессом неврологической симптоматики.

Результаты и обсуждение. Пациентам проводилась терапия блинатумомабом в режиме: 4 дня адаптивных доз (8,75 мкг/сутки) и далее 28 дней полных доз (28 мкг/сутки), круглосуточное непрерывное введение. После окончания адаптивных доз 2 пациентам была выполнена ПКМ: констатирована МОБ-ремиссия. На 14 день терапии у 3 пациентов констатирована морфологическая ремиссия, в том числе у 2 пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением ОЛЛ. При этом у 2 пациентов сохранялась МОБ-ремиссия. На 28 день у 3 пациентов подтверждена полная МОБ-ремиссия (табл.)

Алимова Г. А., Сейдалиева К. Р., Шишигина Л. А., Ершов А. А., Двирный В. Н., Захарько Е. И., Северина Н. А., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Судариков А. Б., Обухова Т. Н., Паровичникова Е. Н.

СЛОЖНЫЕ t(v;8;21) И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОМЛ С RUNX1::RUNX1T1

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ОМЛ с t(8;21)(q22;q22) относится к группе миелоидных лейкозов с рекуррентными генетическими аномалиями и встречается в 5–10% случаев ОМЛ взрослых. Образующийся химерный ген RUNX1::RUNX1T1 продуцирует белок, нарушающий регуляцию клеточного цикла и дифференцировку миелоидных клеток. При стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) выявляются: классическая транслокация (t), сложные транслокации (St) с вовлечением 3 и более хромосом; дополнительные хромосомные нарушения (ДХН). ОМЛ с t(8;21) относят к группе благоприятного прогноза, к факторам, негативно влияющим на течение заболевания, относятся гиперлейкоцитоз, мутации в генах FLT3-ITD и KIT, экспрессия антигена CD56.

Цель работы. Представить случаи ОМЛ с RUNX1::RUNX1T1 со сложными t(v;8;21) и дополнительными хромосомными нарушениями.

Материалы и методы. В лаборатории кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с октября 2020 по октябрь 2023 t(8;21)/t(v;8;21) методом СЦИ выявлена у 44 пациентов с впервые диагностированным ОМЛ в возрасте 19–72 лет (медиана — 40 лет), соотношение М:Ж=1:1. Всем пациентам со St проведено FISH исследование, иммунофенотипирование, исследование мутаций FLT3 (ITD и TKD).

Результаты и обсуждение. Сложные транслокации выявлены в 14% (6/44) (табл.). У 4 больных (#1, 2, 3, 6) при СЦИ выявлены St t(v;8;21) с участием хромосом 5, 18, 15, X, в 1 случае (#4) St с вовлечением 4 хромосом, у 1 — (#5) не удалось определить партнерскую хромосому, у 3 больных (#3, 5, 6) выявлены ДХН. Наличие химерного гена RUNX1::RUNX1T1 подтверждено при FISH-исследовании. Морфологическая картина соответствовала t(8;21). У 3 больных (#1, 2, 3) выявлена экспрессия антигена CD56⁺ — 50% (3/6), причем у 1 (#3) в сочетании с мутацией FLT3-ITD. Из 15 пациентов с изолированной t(8;21), экспрессия CD56⁺ выявлена у 46,6% (7/15); в 1 случае — сочетание CD56⁺ и мутации FLT3-ITD. Дополнительные

Заключение. Данные клинические случаи показывают, что эффект от терапии блинатумомабом может быть достигнут раньше, чем на 28-й день терапии. Таким образом, необходимо проведение дополнительных исследований для пересмотра сроков терапии блинатумомабом, что поможет снизить финансовую нагрузку и токсичность препарата, таким образом расширить возможности применения данной терапии.

Таблица. Динамика ответа на терапию блинатумомабом в представленных случаях

	По окончании адаптивных доз		14 день терапии		28 день терапии	
	ПКМ	МОБ	ПКМ	МОБ	ПКМ	МОБ
Пациент 1	–	–	3,2%	–	2,8%	Не выявляется
Пациент 2	–	Не выявляется	–	Не выявляется	–	Не выявляется
Пациент 3	0%	Не выявляется	2%	Не выявляется	2%	Не выявляется

хромосомные нарушения выявлены в 59% (26/44) случаев (23 случая с классической t, 3 — (#3, 5, 6) с St): потеря половых хромосом (Y — 40,9% (9/22) и X — 40,9% (9/22); трисомия 8 — 4,5% (2/44), трисомия 6 2,3% (1/44), трисомия 4 — 2,3% (1/44)); делеция длинного плеча хромосомы 9 — 15,9% (7/44); дериват хромосомы 17 без делеции локуса гена TP53/17p13 — 2,3% (1/44).

Заключение. В нашем исследовании сложные t встретились значительно чаще (14%), чем описано в литературе (3%). Дополнительные хромосомные аберрации выявлены в 59% случаев, что совпадает с литературными данными. Прогностическое значение St и дополнительных хромосомных нарушений, их связь с факторами неблагоприятного прогноза представляет большой интерес и оценивались во многих исследованиях с противоречивыми результатами. Аберрантная экспрессия CD56⁺, сочетание двух неблагоприятных факторов прогноза (CD56⁺, FLT3-ITD) обнаружены и у больных с классической t(8;21) (как единственной хромосомной аномалией), и в группе пациентов с St t(v;8;21). Выделение группы больных ОМЛ с RUNX1::RUNX1T1 со сложными t и дополнительными хромосомными нарушениями необходимо для дальнейшего изучения прогностического значения этих цитогенетических изменений.

Таблица. Результаты СЦИ, FISH, наличие CD56 и FLT3 у пациентов со сложными транслокациями

		СЦИ	FISH RUNX1T1::RUNX1 (1F2R2G)	ИФТ	мутации FLT3-ITD
#1	37	46,XY,t(5;8;21)(q33;q22;q22)[12]/46,XY[8]	+	CD56 ⁺	–
#2	36	46,Y,t(X;8;21)(p22;q22;q22)[7]	+	CD56 ⁺	+
#3	25	47,XY,+8,t(8;18;21)(q22;q22;q22),der(9)[cp7]/46,XY[13]	+	CD56 ⁺	–
#4	38	46,XX,der(21)t(8;21;9;13)(q22;q22;p23;q14)[20]	+	CD56 ⁺	–
#5	45	42–45,X,-X,odd(1)(p36),der(8)t(8;21;9)(q22;q22;q22),der(13),-21,-21 or der(21),+mar[cp6]/46,XX[14]	+	CD56 ⁺	–
#6		45,X,-X,t(8;15;21)(q22;q22;q22)[4]/45,idem,del(9)(q22)[9]/46,XX[7]	+	CD56 ⁺	–

Андреевская Е. А., Колесникова А. С.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

ГУЗ «Краевая клиническая больница», г. Чита

Введение. В современной медицине появились новые возможности дифференциальной диагностики МПН с учетом молекулярно-генетических и иммунологических достижений, позволяющих надежно дифференцировать опухолевые и реактивные нарушения кроветворения. Одновременно определились новые перспективы лекарственного контроля над заболеванием. Однако, несмотря на современные возможности медицины, МПН остаются сложными для диагностики, так как все заболевания этой группы

клинически могут начинаться однотипно — с проявлений миелопопролиферации.

Цель работы. Изучить эпидемиологию, клинико-лабораторные особенности хронических Ph-негативных миелопопролиферативных неоплазий в Забайкальском крае.

Материалы и методы. Истории болезней больных отделения гематологии ГУЗ «Краевой клинической больницы» г. Читы за период 2021–2023 гг.

Результаты и обсуждение. Проанализировано 55 первичных документов пациентов за 2021–2023 гг. Среди исследуемых на долю мужчин пришлось 29% (16), женщин — 71% (39). Средний возраст составил 62,4 года. В районах Забайкальского края проживает 23 человека (41,8%), в городе — 32 человека (58,2%). На долю работающего населения приходится 27, 3% (15). Истинная полицитемия (ИП) зарегистрирована в 43 случаях (78,2%), Первичный миелофиброз (ПМФ) — 9 (0,3%), вторичный миелофиброз — 3 (5,5%). Среди больных с Истинной полицитемией у 43 человек (100%) обнаружена мутация янус-киназы (JAK-2). У пациентов с ПМФ в 5 случаях (55,6%) обнаружена мутация JAK-2, в 1 случае обнаружена мутация CALR, в 3 случаях (33,3%) мутации не обнаружены. В 66,7% (2) у пациентов с вторичным миелофиброзом выявлена мутация CALR, в 33,3% (1) обнаружена мутация JAK-2. Цитогенетическое исследование костного мозга выполнено у 40 человек (72,7%), гистологическое исследование КМ-у 26 больных (47,2%). На долю ОНМК среди исследованных пришлось 12,7% (7), инфаркта миокарда 3,6% (2). Острые сосудистые катастрофы встречались чаще у больных с ИП, реже у больных с ПМФ. Среди 9 больных с ПМФ в 7 случаях (77,8%)

получают терапию руксолитинибом. Среди больных с ИП в 95% (41) случаев пациенты принимают препараты гидроксимочевины, в 5% (2) — препараты ацетилсалициловой кислоты. Зависимость от гемоэкспузий составляет у 45%. При анализе рисков тромбгеморрагических осложнений у больных ИП низкий риск зарегистрирован у 12 (26,7%) пациентов, промежуточный-17 (37,8%), высокий-14 (35,5%). У пациентов с ПМФ по прогностической шкале IPSS, IPSS+, DIPSS риск высокий в 89%. Среди сопутствующей патологии лидируют заболевания сердечно-сосудистой патологии (ИБС, ГБ) — 45 (81, 8%), реже встречались заболевания ЖКТ, дыхательной системы.

Заключение. В Забайкальском крае больше больных с МПН женского пола. Больше половины пациентов с МПН являются городскими жителями. Четверть больных относятся к работающему населению. Большую долю МПН занимают пациенты с истинной полицитемией, получающие терапию препаратами гидроксимочевины, что не отличается от общей популяции. Пациентам Забайкальского края проводятся обследования, регламентированные клиническими рекомендациями. Среди сопутствующей патологии лидируют заболевания сердечно-сосудистой патологии.

Андреев А. И., Михальцова Е. Д., Латышев В. Д., Лукина Е. А., Покровская О. С., Гальцева И. В., Судариков А. Б., Ковригина А. М., Дворник В. Н., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

ЛЕЧЕНИЕ МАСТОЦИТОЗА С ПОМОЩЬЮ АЛЛО-ТГСК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мастоцитоз — гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся усиленной пролиферацией тучных клеток с кожной и системной манифестацией. Патогенез заболевания обусловлен соматической мутацией в гене *c-KIT*, что приводит к фосфорилированию тирозинкиназы, нарушению апоптоза и чрезмерной активации пролиферации тучных клеток. Одним из показаний к трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток является сочетание системного мастоцитоза (СМ) с другими гематологическими заболеваниями.

Цель работы. Представить опыт проведения алло-ТГСК для лечения СМ, ассоциированного с хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ).

Материалы и методы. Представление клинического случая.

Результаты и обсуждение. Представлено клиническое наблюдение пациентки 43 лет, у которой в 2012 г. была выявлена умеренная спленомегалия, цитопенический синдром. В 2018 г. при обследовании в НМИЦ гематологии МЗ России отмечено увеличение селезенки до 280 мм, анемия, лейкопения. С диагностической целью была выполнена спленэктомия. По данным гистологического исследования селезенки была выявлена морфологическая картина, соответствующая системному мастоцитозу (наличие веретеновидных клеток с экспрессией CD 117, CD2, CD25 и триптазы). Клетки с экспрессией маркеров, что и в селезенке, были обнаружены при исследовании трепанобиоптата костного мозга. Выявлена специфическая мутация гена *c-KIT* в кодоне 816 (D816V), ассоциированная в 90% случаев у взрослых с мастоцитозом. Кроме того, с 2019 года в периферической крови пациентки, а также в миелограмме выявлен моноцитоз (моноциты в ПК $>3,1 \times 10^9/\text{л}$; моноциты в костном мозге 4,4%). В 2020 году при повторной

трепанобиопсии были обнаружены клетки моноцитоидной формы (CD14-позитивные), подобная морфологическая картина наблюдалась и по данным биопсии лимфатического узла. Гистологическая картина проведенных исследований определена как системный мастоцитоз, ассоциированный с заболеваниями из группы МПЗ — ХММЛ. В 2022 г. впервые была выявлена мутация SRSF2, подтвержден диагноз ХММЛ-0. Начата терапия мидостаурином и гидроксикарбамидом с эффектом в виде нормализации уровня лейкоцитов, сохранился моноцитоз в периферической крови до $3,22 \times 10^9/\text{л}$. Учитывая неблагоприятный прогноз заболевания 06.10.2023 была выполнена алло-ТГСК от неродственного полностью совместимого донора. Кондиционирование проводилось в режиме флударабин 180 мг/м²/бусульфид, 8 мг/кг, профилактика РТПХ: циклофосфамид 100 мг/кг, циклоспорин, микофенолата мофетил. Период нейтропении осложнился развитием мукозита, фебрильной лихорадкой.

Заключение. На +24 день алло-ТГСК в гемограмме восстановления лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$. При контрольном обследовании по данным миелограммы: бластные клетки 0,2%, примесь ДНК реципиента составляет 2%, при исследовании костного мозга клетки с мутацией D816V гена *c-KIT* не выявлены. По данным иммунофенотипирования клеток костного мозга подтверждена ремиссия ХММЛ. Полученные данные могут свидетельствовать о достижении ремиссии системного мастоцитоза, отсутствием признаков хронического миеломоноцитарного лейкоза через 30 дней после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток. Планируется повторное обследование для подтверждения ремиссии через 60 дней после трансплантации.

Антипова А. С. Баранова О. Ю., Ибрагимов А. М., Колбаская О. П., Лебедева Н.Б., Купрышина Н. А., Палладина А. Д., Ширин А. Д., Тумян Г. С.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ «ВЕНЕТОКЛАС+АЗАЦИТИДИН» (ВЕН+АЗА) В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ (ОМЛ) В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Введение. Венетоклас в комбинации с азацитидином зарегистрирован для лечения пациентов с впервые диагностированным (ВД) ОМЛ, которым не показана интенсивная химиотерапия (ИХ) в связи с сопутствующими заболеваниями или пожилым возрастом. Кроме того, в последнее время показано, что венетоклас в комбинации с гипометилирующими агентами имеет преимущество у пациентов ОМЛ разного возраста в группе высокого риска — неблагоприятные цитогенетические и молекулярно-генетические аномалии;

вторичные ОМЛ, связанные с предшествующей химио- и лучевой терапией или «трансформировавшиеся» из МДС/ХМПЗ.

Цель работы. Оценить эффективность применения схемы ВЕН+АЗА в лечении пациентов ОМЛ не кандидатов для ИХ, а также в других клинических случаях (при р/р ОМЛ, вторичный ОМЛ).

Материалы и методы. В настоящий анализ включен 21 пациент ОМЛ, которому проводилась терапия ВЕН+АЗА в отделении противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в период с декабря 2020 г. по ноябрь 2023 г., из которых 14 — ВД ОМЛ, 5 пациентов с р/р ОМЛ (в том числе 1 после алло-ТГСК), 1 пациентка с вторичным ОМЛ после МДС, связанного с предшествующей терапией, и 1 пациент, которому ВЕН+АЗА проводилась в качестве деинтенсификации в связи с осложнениями, развившимися на фоне ИХ и невозможностью ее продолжать. Медиана возраста в группе ВД ОМЛ составила 62,5 (43–74) лет, при этом 71% больных старше 60 лет. Медиана наблюдения за пациентами 10 месяцев (1–37,5). На момент анализа продолжали терапию 6 больных этой группы. Медиана возраста в группе р/р ОМЛ составила 33 года (1960). Включены пациенты после ИХ (3), алло-ТГСК (1), малых доз цитарабина (МДЦ, 1).

Результаты и обсуждение. Полная ремиссия (ПР) в группе ВД ОМЛ зарегистрирована у 11 (78,5%) пациентов. У большинства пациентов (81%) ПР достигнута после 1 курса ВЕН+АЗА. Индукционная летальность составила 14,2% (2 из 14). Рецидивы диагностированы у 5 пациентов (45%), все они впоследствии погибли от ОМЛ. Показатели выживаемости в группе ВД ОМЛ: 3-летняя ОВ 31%, медиана ОВ 19

мес; 3-летняя БРВ 37%, медиана БРВ 17 мес. У двоих пациентов (64 и 67 лет) обсуждается возможность выполнения алло-ТГСК в ПР. В группе р/р ОМЛ ПР достигнута у 3 пациентов, все — из группы ИХ, 2 из них выполнена алло-ТГСК, оба в раннем периоде, 1 пациентка на этапе подготовки к алло-ТГСК. 1 пациент, исходно после МДЦ, погиб. Пациентка с рецидивом после алло-ТГСК получает поддерживающую терапию вне ремиссии. У пациентки 33 лет с вторичным ОМЛ достигнута ПР с неполным восстановлением показателей крови после 1 курса ВЕН+АЗА. Запланирована алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора. Единственный пациент, которому терапия ВЕН+АЗА проводилась в качестве деинтенсификации после ИХ с учетом высокого риска летальности от осложнений, выбыл из-под наблюдения в ПР после 2 курсов терапии ВЕН+АЗА.

Заключение. Полученные результаты этого популяционного анализа соответствуют данным регистрационного исследования. Необходимо рассматривать вопрос о выполнении алло-ТГСК в качестве консолидации первой ремиссии у тех пациентов, у кого она может быть выполнена.

Аракелян А. В.¹, Семенова А. А.¹, Тумян Г. С.^{1,2}, Шпирко В. О.¹, Кичигина М. Ю.¹, Заводнова И. З.¹, Трофимова О. П.¹,
Парамонова Е. В.¹, Ключагина Ю. И.¹, Тулицына Д. Н.¹, Ибрагимов А. М.¹, Рамазанова С. Ф.¹, Кошкина У. Г.¹, Субботин А. С.¹,
Сенченко М. А.¹, Османов Е. А.¹

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ (ТИМИЧЕСКОЙ) В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ²ФГАУ «ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) является агрессивной злокачественной опухолью, которая характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением заболевания. Стандартом лечения рецидивирующей/рефрактерной (р/р) ПМВКЛ остается высокодозная химиотерапией с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых кроветворных (ауто-ТГСК). Вместе с тем у значительной части больных опухоль оказывается химиорефрактерной к различным режимам второй линии терапии. Эффективность и безопасность ингибиторов контрольных иммунных точек в монорежиме или комбинации с брентуксимабом ведотином изучалась в ряде исследований 1–2 фазы. Высокая частота ответов (ЧОО 74%, ПР 40%) [Zinzani P. 2023] подтверждает целесообразность использования этой комбинации в качестве «мостика» перед ауто-ТГСК.

Цель работы. Изучение эффективности новых комбинированных режимов (стандартная химиотерапия + ниволумаб и/или брентуксимаб ведотин) для лечения р/р ПМВКЛ.

Материалы и методы. Всего в анализ было включено 22 пациента (17 женщин) с медианой возраста 35 лет (20–48 лет), которые имели рецидивирующее ($n=18$) или рефрактерное течение заболевания после антрациклин-содержащих режимов иммунохимиотерапии (RCHOP, R-DA-EPOCH). 5 больным (23%) ранее проводилась лучевая терапия. В качестве подготовки к ауто-ТГСК больные получали 2–3 курса химиотерапии второй линии: R-DHAP (41%), R-ICE (45%), R-BeGeV (32%), R-B (27%). 5 больным (23%) применялась комбинация ниволумаба с иммунохимиотерапией (Nivo+R-CT),

медиана проведенных курсов — 2 (диапазон 1–9). 14 пациентов (64%) получили режим с включением ниволумаба и брентуксимаб ведотина в комбинации с химиотерапией (Nivo+Bv+R-CT): медиана — 3 курса (диапазон 1–5). С целью оценки эффекта после 2–3 курсов выполнялось ПЭТ/КТ. В тех случаях, когда был достигнут полный метаболический ответ, проводился сбор периферических стволовых кроветворных клеток с последующей ауто-ТГСК. Те же больные, у которых противоопухолевый эффект был недостаточным, получали другую «salvage» режим. Медиана линий «salvage» терапии — 3 (1–7).

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения 22 месяца частота общего ответа составила 77% (17 больных), при этом у 63% (14) достигнут полный метаболический ответ (DC1–3). В качестве консолидации достигнутого эффекта 9 из 14 больных (64%) выполнена трансплантация ГСК (8 ауто-ТГСК и 1 алло-ТГСК), 8 (57%) — получили лучевую терапию. 2-летняя выживаемость без прогрессирования после констатации р/р ПМВКЛ составила 42% (медиана 10 мес.), 2-летняя общая выживаемость — 70% (медиана не достигнута). Все больные, которым удалось выполнить ТГСК, к настоящему анализу живы без признаков болезни.

Заключение. Опубликованные ранее результаты ретроспективных исследований свидетельствуют о низкой эффективности «salvage» терапии у больных с р/р ПМВКЛ: общий ответ составлял 25%, 2-летняя ОВ после констатации рецидива не превышала 15% [Kuruvilla J, 2008]. Результаты нашей работы демонстрирует высокую эффективность комбинации Nivo+Bv+R-CT, которая может служить «мостиком» к последующей ауто-ТГСК.

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

АПЛАЗИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ У ПАЦИЕНТКИ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Аплазия кроветворения на фоне ремиссии множественной миеломы (ММ) — редкое событие. Основными причинами развития цитопении являются гематологическая токсичность противомиеломных препаратов, вирусные инфекции, вторые гематологические заболевания.

Цель работы. Описать клинический случай, демонстрирующий развитие аплазии кроветворения на фоне полной ремиссии ММ.

Материалы и методы. В октябре 2022 года у 64-летней женщины диагностирован перелом средней трети правой бедренной кости,

выполнен интрамедуллярный остеосинтез. На основании наличия плазмоклеточного субстрата в биоптате правой бедренной кости, распространенного остеодеструктивного процесса, массивных плазмочитов в костях таза в феврале 2023 года верифицирован диагноз ММ. В сыворотке моноклональная секрция Аκ 16,8 г/л. После индукционного этапа, включающего 3 курса VRD и 2 курса IxARD, достигнута полная ремиссия заболевания. В промежутке между первым и вторым курсом IxARD проведена мобилизация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) по схеме: ЦФ 4 г/м² + Г-КСФ 5

мкг/кг, заготовлено $14,4 \times 10^6$ /кг CD34⁺ клеток. В августе 2023 года, через 2 недели после завершения 2-го курса IxaRD, поступила для выполнения трансплантации аутологичных ГСК. В гемограмме анемия средней степени — гемоглобин 92 г/л, лейкопения $3,76 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения 80×10^9 /л. В течение одной недели пребывания в стационаре отмечено дальнейшее усугубление лейкопении вплоть до развития агранулоцитоза ($0,21 \times 10^9$ /л), глубокой тромбоцитопении и анемии, развилась трансфузионная зависимость. По данным миелограммы и трепанобиоптата морфологическая картина тотальной аплазии кроветворения. Исключены рецидив ММ, МДС, острый лейкоз, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, гемофагocитарный синдром, вирусные инфекции (ЦМВ, ВЧГ-6, парвовирус В19, гепатиты В и С, ВИЧ). Введение Г-КСФ 5 мкг/кг в течение 7 дней без эффекта. Состояние пациентки осложнилось двусторонней пневмонией, проводилась массивная антимикробная терапия. Учитывая глубокую и длительную (10 дней) панцитопению, выполнена трансфузия ауто-ГСК в дозе $7,2 \times 10^6$ /кг CD34⁺ клеток. Общий период агранулоцитоза составил 22 дня, гранулоцитарный росток

восстановился на 12 день после трансфузии, тромбоцитарный росток — на 18 день.

Результаты и обсуждение. У нашей пациентки период индукционного этапа не сопровождался гематологической токсичностью, а пик аплазии констатирован через три недели после завершения терапии. С наибольшей долей вероятности, глубокая и продолжительная аплазия кроветворения была обусловлена применением схем лечения, включающих сочетание ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов, высокодозного циклофосфамида и Г-КСФ. С. А. Dasanu et al. [2009] описали развитие панцитопении на фоне приема леналидомида, которая регрессировала при отмене препарата. Авторы расценили данное состояние как апластическую анемию, связав это с иммуноопосредованным действием леналидомида.

Заключение. Клинический ответ в виде восстановления трех ростков кроветворения был получен после введения заготовленных ранее ауто-ГСК без предшествующей химиотерапии. Проводится динамический мониторинг за пациенткой, сохраняется полная ремиссия ММ, противоопухолевая терапия не проводится.

Афанасов А. О., Чавынчак Р. Б. Пономарев Р. В., Лукина Е. А.

ЛОЖНЫЙ ДИАГНОЗ МДС У БОЛЬНОЙ С В₁₂-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В₁₂-дефицитная анемия является одним из наиболее распространенных вариантов анемий. Тяжелые случаи В₁₂-дефицитной анемии протекают с глубокой панцитопенией вследствие развития обратимой костномозговой недостаточности и выраженной дисплазии кроветворения, что, при отсутствии настороженности в отношении дефицитного состояния, может быть ложно интерпретировано как проявление апластической анемии, миелодиспластического синдрома и даже острого лейкоза.

Цель работы. Продемонстрировать необходимость обследования на предмет В₁₂-дефицитного состояния у пациентов с панцитопенией и миелодисплазией.

Материалы и методы. Пациентка 63 лет с панцитопенией в гемограмме.

Результаты и обсуждение. Больная М, 63 лет, направлена в НМИЦ гематологии с подозрением на миелодиспластический синдром (МДС). Из анамнеза известно, что легкая анемия отмечалась с детства; с возраста 20 лет — углубление анемии и развитие аллергических реакций на продукты питания и лекарственные препараты, в том числе пероральные препараты железа. В возрасте 50 лет выполнена гистерэктомия по поводу миомы матки. С этого времени больная получала заместительные трансфузии эритроцитной взвеси с частотой 2–3 раза в год на протяжении 13 лет; показатели гемоглобина варьируют в пределах 70–75 г/л, в течение последнего года к анемии присоединились глубокая лейко- и тромбоцитопения. По результатам обследования в НМИЦ гематологии: анемия тяжелой степени (гемоглобин 57 г/л) носит гиперхромный макроцитарный характер и сочетается с глубокой тромбоцитопенией (31×10^9 /л) и гранулоцитопенией (лейкоциты $1,75 \times 10^9$ /л); индекс продукции ретикулоцитов 0,52; в миелограмме — мегалобластoidный

тип кроветворения; сывороточная концентрация кобаламина резко снижена (11 пг/мл при норме 180,0–914,0 пг/мл); антитела против внутреннего фактора Касла не выявлены; данных за неопластический процесс не выявлено. Установлен предварительный диагноз В₁₂-дефицитной анемии, начато лечение цианокобаламином 200 мкг/сутки внутривенно. Через 7 дней лечения зарегистрированы ретикулоцитарный криз (количество ретикулоцитов повысилось с 40 тыс. до 205 тыс/мкл), повышение гемоглобина до 75 г/л и тенденция к нормализации показателей лейкоцитов и тромбоцитов. Контроль состояния метаболизма железа выявил снижение концентрации сывороточного ферритина с 66 до 11 нг/л и повышение исходно нормального показателя ОЖСС, что свидетельствовало о развитии дефицита железа на фоне восстановления нормального эритропоэза и потребовало коррекции внутривенным препаратом железа, инфузия которого прошла без побочных реакций. Через 15 дней пациентка была выписана с показателями гемоглобина 88 г/л, тромбоцитов 287×10^9 /л, лейкоцитов $5,8 \times 10^9$ /л и рекомендацией продолжить амбулаторное лечение цианокобаламином (1000 мкг/день внутрь) по месту жительства.

Заключение. Приведенный клинический случай демонстрирует недостаточную осведомленность врачей о возможных гематологических масках дефицита витамина В₁₂, а именно: возможности развития глубокой 3-ростковой цитопении, имитирующей МДС. Вероятной причиной которого явилась строгая диета, которой больная придерживалась из-за аллергических реакций на многие продукты питания. В свете данного клинического наблюдения уместно вспомнить известную философскую мудрость, которая гласит: «Более простые объяснения с большей вероятностью будут правильными; избегайте ненужных или неправдоподобных предположений».

Ахмерзаева З. Х., Васильева А. Н., Лучкина В. К., Абдулпатахов А. Ш., Овсянникова Л. С., Братухина М. М., Юрьев И. С., Шухов О. А., Петрова А. Н., Алешина О. А., Кузьмина Л. А., Туркина А. Г., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ОПЫТ ТЕРАПИИ РАННИХ БЛАСТНЫХ КРИЗОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Использование ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в корне изменило выживаемость больных с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ). Продолжительность жизни больного с ХМЛ можно сопоставить с общепопуляционной выживаемостью при оптимальном ответе на ИТК. Однако, остается проблемой прогрессирование болезни до фазы бластного криза (БК) на ранних этапах лечения (3–5%), что в свою очередь требует смены ИТК, проведение химиотерапии и выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (ТГСК).

Цель работы. Представить опыт терапии серии случаев больных с бластным кризом ХМЛ.

Материалы и методы. В анализ включено 10 пациентов ХМЛ: трое больных с дебютом в БК, один в фазе акселерации (ФА), 6-в хронической фазе (ХФ) в группе низкого риска по критериям ELTS. Прогрессирование до БК произошло в первые 14 месяцев терапии, медиана составила 7 мес. Все пациенты наблюдаются в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2019 г. по настоящее время. БК диагностировался при наличии бластов в костном мозге

более 30%. У 6 пациентов был установлен миелоидный БК, у 3 — лимфоидный, у 1БК со смешанным иммунофенотипом. Медиана возраста 31 г (22–46), м/ж: 8/2. Медиана лейкоцитов в дебюте БК $32 \times 10^9/\text{л}$ (4,4–165), тромбоцитов — $52 \times 10^9/\text{л}$ (22252), Hb — 96 г/л (68–129). Предшествующей терапией до развития БК у 5 пациентов был иматиниб, у 1 — иматиниб/нилотиниб, у 1 в ФА — дазатиниб, 3 больных потенциально ИТК не получали. При лимфоидном/смешанноклеточном БК проводилась ПХТ по протоколу «ОЛЛ-2012m», при миелоидном-курсе «7+3» на фоне последовательной смены ИТК (от 0 до 3 линии). Мутации гена *bcr/abl* были выявлены у 40% (Q252H, делеция 7 экзона ABL; Q252H, F359V, M244V; T315I). Дополнительные хромосомные аномалии в Ph⁺ клетках (ДХА) обнаружены в 50% (der 22 хр, +Y, трисомия 4,6,8,10,12,13,14,15,19, тетра-сомия 21; субклон с del(3)(p10); трисомия 9, 22 или дупликация локусов ABL/9q34 и BCR/22q11; увеличенные спутники на коротком плече хромосомы 15; +3, +8, +13, +14, +19, +der (22)). Все пациенты без экстрамедуллярных поражений. У всех больных определялся химерный транскрипт *bcr/abl* тип p210.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристики пациентов	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Фаза в дебюте	ХФ	ХФ	ХФ	ХФ	ХФ	ХФ	ФА	БК	БК	БК
Лучший ответ на ИТК до прогрессии	ПГО	МЦО	ПГО	ПГО	ПГО	ПГО	БМО	–	–	–
Время до прогрессии в БК, мес.	7	5	7	14	13	4	15	–	–	–
Прогрессия в БК, вариант	МБК	МБК	МБК	ЛБК	ЛБК	МБК	МБК	ЛБК	Смешанный БК	МБК
Курс ПХТ+ИТК	«7+3»+ Дазатиниб Нилотиниб Понатиниб	«7+3»+ Дазатиниб Малые дозы цитарабина	Понатиниб+вене-токлас, 7+3+Асциминиб № 2, Понатиниб	«ОЛЛ-2012m»+ Дазатиниб Бозутиниб	«ОЛЛ-2012»+ Дазатиниб	Нилотиниб Дазатиниб Бозутиниб «7+3»+Понатиниб	Понатиниб	«ОЛЛ 2012»+Иматиниб Дазатиниб Нилотиниб Понатиниб+вене-токлас	«ОЛЛ-2012m»+ Иматиниб Дазатиниб	«7+3»+ Иматиниб Нилотиниб
Ответ на ПХТ+ИТК	БМО	БМО	БМО	БМО	ГМО	ПЦО	ПГО	БМО	БМО	ПЦО
Длительность наблюдения в мес. от БК до ТКМ	3	8	7	4	6	– (10 мес наблюдения)	2	8	6	9
ТКМ+ИТК	алло-ТГСК нилотиниб	алло-ТГСК № 2 Дазатиниб	алло-ТГСК	алло-ТГСК	алло-ТГСК нилотиниб	Был инициирован поиск донора Понатиниб	алло-ТГСК Понатиниб	алло-ТГСК	алло-ТГСК № 2 Бозутиниб	алло-ТГСК №3
Длительность наблюдения в мес после ТКМ	10	6,5	6,5	менее 1 мес	35	–	19	менее 1 мес	4	23
Текущий статус заболевания	ГМО	ГМО	ГМО	БМО	ГМО	БК (ПХТ)	ГМО	БМО	ГМО	ГМО
Статус жизни	жив	жив	жив	жива	жива	жив	жив	жив	жив	жив

МБК — миелоидный бластный криз, ЛБК — лимфоидный бластный криз, ПГО — полный гематологический ответ, МЦО — малый цитогенетический ответ, ПЦО — полный цитогенетический ответ.

Ахметзянов Ф. Ш.¹, Караманян А. В.¹, Хусаинова Г. Н.²

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ

¹ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ, ²ГАУЗ РКВД МЗ РТ им М.З. Сигала, г. Казань

Введение. В данной работе проведен анализ клинко-гистологических особенностей неходжкинской лимфомы (НХЛ) и зависимость результатов лечения НХЛ от постановки диагноза и времени начала лечения.

Цель работы. Оценить взаимосвязь результатов лечения с моментом постановки диагноза и началом лечения.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ выживаемости пациентов разного возраста с различными типами и подтипами неходжкинских лимфом, пролеченных в отделении химиотерапии, в зависимости от момента установления диагноза до начала лечения. До проведения лечения все пациенты прошли обследование ПЭТКТ. Пациенты были разделены на две формы: фолликулярные, агрессивные.

Результаты и обсуждение. В нашем исследовании время от постановки диагноза до начала лечения является важным

Результаты и обсуждение. У всех пациентов после проведения курсов ПХТ в сочетании с ИТК 2–3 поколения достигнута ремиссия ХМЛ с оптимальным ответом. Медиана поиска донора составила 6 мес. Выполнить ТГСК удалось 9 пациентам, из которых 6 родственные, 3 неродственные. У 1 больного в процессе поиска донора отмечено повторное развитие БК. После проведения ТГСК у 7 пациентов достигнут глубокий молекулярный ответ (ГМО), два пациента в раннем посттрансплантационном периоде (ГМО не оценен). У 4 пациентов после ТГСК прием ИТК возобновлен через 2 мес, у одного больного с связи с потерей большого молекулярного ответа (БМО) через 1 мес., у 1 пациента в связи с панцитопенией и ГМО прием ИТК не проводится, 2 больных в раннем периоде после ТГСК. Троим пациентам понадобилось выполнение повторных ТГСК. Выживаемость без прогрессии при медиане наблюдения 11 мес составила 90%.

Заключение. Всем молодым сохранным пациентам с БК ХМЛ после достижения второй ХФ показано выполнение аллогенной ТГСК. Некоторые пациенты требуют проведения повторных аллогенных ТГСК. Все 10 пациентов на сегодняшний день живы, наблюдение продолжается.

фактором риска, независимый от других клинических характеристик. Пациенты с агрессивной лимфомой, начавших лечение в течение первого месяца после установления диагноза, наблюдались более высокие показатели одногодичной выживаемости, по сравнению с больными, получавшими лечение через два месяца и через три месяца после установления диагноза, 74,5, 61,9 и 41,3% соответственно. Пациенты с фолликулярной лимфомой, поступивших на лечение в течение одного, двух, трех и свыше трех месяцев соответствующие показатели были 89,0; 71,4; 70,3; 63,6%.

Заключение. Таким образом, время до начала лечения может служить хорошим показателем при учете и определении начала лечения в зависимости агрессивности лимфом, которая до сих пор остается неучтенной в МПИ несмотря на то, что индекс включает в себя общее состояние, клиническую стадию заболевания, общий и биохимический анализы крови.

Ачилова О. У.¹, Каюмов А. А.², Дроков М. Ю.³, Махмадалиева Г. З.²

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА В УЗБЕКИСТАНЕ

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, ²РСНПМЦГ, ³ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация стволовых клеток от донора является для многих пациентов с лейкозами хорошим решением в борьбе

с болезнью. К настоящему времени в мире производится более 50 тысяч трансплантаций костного мозга в год, а в Узбекистане значимой датой

в аллотрансплантации явилось начало 2023 год. Совместно с НМИЦ гематологии г. Москва и при поддержке МЗРУЗ начата работа по развитию аллогенной трансплантации костного мозга в стране.

Цель работы. Описание случая проведения родственной трансплантации костного мозга у пациента с острым миелобластным лейкозом в Узбекистане.

Материалы и методы. Пациент 36 лет диагнозом острый миелобластный лейкоз. Диагноз установлен согласно стандартам. На FISH-B 19% клеточных ядер выявлены дополнительные сигналы гена сMYC-8q24-трисомия, в 9% выявлены IGH-I4q32-трисомия 14, в 29% выявлена перестройка IGH, в 28% дополнительные сигналы гена MLL--11q23, трисомия 11, в 6% выявлена перестройка гена MLL, 44% выявлен del(5q31.2), 35% del(7q31.2), BCR-ABL.PML-RARa не выявлены. Получил курса ПХТ «7+3», «AZA-IDA-ARA-C». Достигнута ремиссия заболевания. Учитывая многочисленные мутации, пациент выделен в группу высокого риска и рекомендована алло-ТКМ.

Результаты и обсуждение. В сборе семейного анамнеза у пациента имеется родной брат и сестра. При HLA типировании пациента и его сиблингов HLA-A 20:01:01:01, HLA-B 40:01:01:01, HLA-DQB1 02:01:01:01 подходящим явился родной брат. Режим стимуляции костного мозга для мобилизации клеток выбран гранулоцитарно стимулирующий фактор (ГКСФ) 10 мкг/кг/сут. На 5-й день мобилизации стволовых клеток у донора viable CD34⁺ клеток было 54 кл/мкл. За 1 сеанс сбора выделено 6×10⁹/кг стволовых клеток. Донор после

донации клеток чувствовал себя хорошо и был выписан на 2-й день после афереза. Режим кондиционирования 7-дневный FLUMEL — флюдарабин 30 мг/м² 7 дней, мельфолан 100 мг/м² 2 дня. На 8-й день введены стволовые клетки донора. Период аплазии костного мозга длился 17 дней. На 17 день произошел рост клеток (инграфман) донора. При этом химеризм (замещение клетками донора) 99%. Период аплазии протекал с подъемом температуры тела до 38–39 градусов, из очагов инфекции был кандидоз полости рта и контаминация ЦВК стафилококком. ЦВК заменен, кандидоз пролечен каспафунином в начальной дозе 100 мг в/в кап, затем 50 мг в/в кап — 2 недели. Проводилась антибактериальная терапия по чувствительности, антивирусная терапия валацикловир 500 мг — 2 раза в день с момента начала терапии. Из угрожающих жизни осложнений у пациента произошел приступ пароксизмальной синусовой тахикардии на 12-й день, который был успешно купирован реанимационной командой РСНМПЦГ. Пациент находится на комбинированной иммуносупрессивной терапии — селсепт 1500 мг — 2 раза в день, циклоспорин А 200 мг — 2 раза в день. Уровень циклоспорина в крови отслеживается ежедневно. Уровень самостоятельности и качество здоровья субъективно пациент оценивает хорошо, не имеет никаких жалоб.

Заключение. Острый миелобластный лейкоз, особенно высокого риска, у молодых пациентов сопровождается высокой летальностью. Несомненно, независимо от условий необходимо проводить аллотрансплантацию для пациентов, используя любой шанс для сохранения жизни.

Ачилова О. У.¹, Каюмов А. А.², Дроков М. Ю.³, Махмадалиева Г. З.²

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ НА АЛЛО-ТКМ В УЗБЕКИСТАНЕ

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, ²РСНМПЦГ, ³ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация костного мозга относительно молодая отрасль гематологии, которая тем не менее очень стремительно развивается. Выживание пациентов после трансплантации совершенно невозможна без вспомогательных методов оценки и коррекции возможных осложнений. Самым частым и опасным осложнением являются инфекционные осложнения, которые требуют тщательного исследования флоры в организме больного.

Цель работы. Исследование микробиологического профиля пациентов при трансплантации костного мозга в Узбекистане.

Материалы и методы. Исследование проводилось в отделении трансплантации РСНМПЦГ РУз. В исследование включены 6 пациентов во время аллогенной трансплантации костного мозга. Бактериологическое исследование проводилось каждому пациенту до трансплантации, затем каждый раз при возникновении признаков инфекционного синдрома.

Результаты и обсуждение. У пациентов, поступивших на аллотрансплантацию до начала процедуры ТКМ были взяты образцы крови, мочи, мазки из зева и прямой кишки на определение микрофлоры. У 4 из 6 пациентов был определен рост флоры из прямой кишки *E. coli* в количестве 10×3, из зева *Staphylococcus epidermitis* в количестве 10×4, в культурах крови роста микрофлоры не было обнаружено. Во время миелотоксического агранулоцитоза из крови 2 пациентов высеяно *Staphylococcus haemolyticus* в концентрации 10×6, при этом микроорганизмы были чувствительны ко всем антибиотикам цефалоспоринового ряда в минимальной подавляющей концентрации (МПК) 0,12–0,4 мкг/мл, что говорит о высокой чувствительности микроорганизмов. У 4 пациентов

высеяна из зева высеяна *Candida albicans* 10×6, чувствительная ко всем антифунгальным препаратам в МПК 0,4–1,7 мкг/л. У 2 пациентов высеяна из зева и прямой кишки *Candida krusei* 10×7, устойчивая к флюконазолу и вариконазолу, но чувствительная к амфотерицину В в МПК 1,3–2,3 мкг/мл. У 1 пациента с тяжелой пневмонией уже на 47 день после алло-ТКМ обнаружена *Klebsiella pneumoniae* в количестве 10×9 из зева и крови, с устойчивостью к цефалоспорином, меропенемам, левофлоксацину, аминогликозидам. Единственным препаратом с чувствительностью МПК 1,2–1,3 мкг/л являлся пиперацillin+тазобактам. Во время миелотоксического агранулоцитоза у 2 пациентов на 10-й день после ТКМ, определены редкие возбудители *Acinetobacter baumannii* в количестве 10×6, *Morganella morganii* 10×5 из зева, с чувствительностью к МПК меропенему в МПК 0,8–1,3 мкг/мл, левофлоксацину в МПК 0,2–0,4 мкг/мл. У 3 пациентов в начале терапии встречались монокультуры условно патогенных микроорганизмов *E. coli*, *Enterococcus faecium* из прямой кишки и *Staphylococcus epidermitis* из зева. В более поздние сроки после ТКМ флора представляла собой смешанные культуры из 2,3, иногда из 4 видов возбудителей.

Заключение. Данные исследования показали, что бактериальная контаминация неизбежна у пациентов с алло-ТКМ. В этом случае хорошим подспорьем является заранее известная флора каждого пациента, что позволяет прогнозировать возможные сценарии развития инфекционных осложнений. Обнадуживает и то, что в Узбекистане пока не обнаружено полирезистентной флоры, возможно это связано с небольшим количеством пациентов или с относительно недолгим сроком становления трансплантации.

Аюбова Б. И., Бондаренко С. Н., Смирнова А. Г., Жоголев Д. К., Бабенко Е. В., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

РЕФРАКТЕРНЫЙ/РЕЦИДИВНЫЙ ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ С ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕМТУЗУМАБА ОЗОГАМИЦИНА

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

Введение. Экстрамедуллярное поражение (ЭМ) при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) диагностируется не более чем в 10% случаев в дебюте заболевания, при этом для пациентов с рефрактерным/рецидивным (РР) ОМЛ, в частности, после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТКМ), частота ЭМ достигает 30%. Наличие ЭМ ассоциируется с меньшей частотой ответа на химиотерапию (ХТ). Таким образом, изучение эффективности

таргетной терапии для пациентов с ЭМ, особенно при Р/Р ОМЛ, является перспективной стратегией.

Цель работы. Оценить эффективность терапии гемтузумабом озогамидином у пациентов с Р/Р ОМЛ и наличием ЭМ.

Материалы и методы. За период с 2017 по 2023 год из проанализированных 152 пациентов с Р/Р ОМЛ, ЭМ наблюдались у 31 (20%). Медиана возраста была 34 (18–68) года. Первичнорефрактерный

ОМЛ с ЭМ диагностирован у 9 (29%) пациентов, рецидив — у 22 (71%), при этом ранний рецидив был у 16 (73%), рецидив после алло-ТГСК — у 9 (29%). Большинство пациентов — 14 (45%), имели нормальный кариотип, из которых 7 были с FLT3mut/NPM1mut. СВФ ОМЛ был у 7 (23%). Преимущественно наблюдались пациенты с комбинированным поражением костного мозга и ЭМ — 24 (77%), изолированное ЭМ — 7 (23%). Миеломоноцитарный вариант ОМЛ был самым частым — 13 (42%). Все пациенты получили ХТ с фракционированным введением гемтузумаба озогамидина (ГО): высокодозная (ВДХТ) была у 21 (68%), неинтенсивная ХТ (НиХТ) — 10 (32%) (таблица).

Результаты и обсуждение. Общий ответ (ОО) был достигнут у 21 (68%) (95% ДИ: 49–83): полная ремиссия — 15 (48%), ремиссия без восстановления — 3 (10%), частичная ремиссия — 3 (10%). Частота ОО была выше при терапии ГО и ВДХТ, чем при ГО и НиХТ — 67,7% против 32,3%, $p=0,04$. Возраст, пол, генетические аномалии не показали статистически значимого влияния на частоту ОО. Летальность, ассоциированная с терапией, составила 6,5% (95%ДИ: 1,9–21,1). Причины смерти: инфекционные — 1, геморрагические осложнения — 1. При этом не было зафиксировано ни одного случая синусоидального обструктивного синдрома при фракционированном введении ГО. Алло-ТГСК была реализована после терапии у 10 (32%): родственная — 3, неродственная — 3, гаплоидентичная — 4. У одного пациента выполнена в активном заболевании (с летальным исходом в раннем посттрансплантационном периоде). Медиана времени от ОО до алло-ТГСК была 63 (36–130) дней. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 6,4 мес. (95%ДИ: 4,8–8,0), однолетняя ОВ — 48,4% (95%ДИ: 30,2–66,9). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) для пациентов с ОО была 5,3 мес. (95%ДИ: 3,8–6,8), однолетняя БРВ — 47,6% (95%ДИ: 25,7–70,2). Независимое положительное влияние на бессобытийную выживаемость (БСВ) оказало достижение ОО (ОР 0,16; 95%ДИ: 0,06–0,41, $p<0,001$). Выполнение алло-ТГСК после достижения ОО позволило достичь медиану БСВ в 4 мес. против 2 мес. без трансплантации (ОР 0,5; 95% ДИ: 0,19–1,24; $p=0,13$). При этом статус ОМЛ, генетические изменения, не продемонстрировали своего значимого влияния на БСВ.

Заключение. Анализ продемонстрировал высокую эффективность фракционированного введения ГО в комбинации с ХТ пациентов с Р/Р ОМЛ и наличием ЭМ, что дает реальный шанс на улучшение исходов у данной когорты.

Таблица. Характеристика пациентов

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Женский	14	45,2	27,3–64,0
	Мужской	17	54,8	36,0–72,7
Генетическая группа риска (ELN)	Благоприятная	7	22,6	9,6–41,1
	Промежуточная	18	58,1	39,1–75,5
	Неблагоприятная	6	19,4	7,5–37,5
Кариотип	СВФ-ОМЛ	7	22,6	9,6–41,1
	Нормальный	14	45,2	27,3–64,0
	Моносомный/комплексный	6	19,4	7,5–37,5
Статус ОМЛ	Другие	4	12,9	3,6–29,8
	Первично-рефрактерный	9	29,0	14,2–48,0
	Рецидив	22	71,0	52,0–85,8
Время развития рецидива	Ранний	16	72,7	49,8–89,3
	Поздний	6	27,3	10,7–50,2
ЭМ в дебюте заболевания	Да	7	22,6	9,6–41,1
	Нет, только в рецидиве	24	77,4	58,9–90,4
Поражение костного мозга	Нет	16	51,6	33,1–69,8
	Да	15	48,4	30,2–66,9
Локализация ЭМ до терапии	Нервная система	9	29,0	14,2–48,0
	Генерализованная лимфаденопатия	6	19,4	7,5–37,5
	Репродуктивные органы	2	6,5	0,8–21,4
	Кожа	3	9,7	2,0–25,8
	Опорно-двигательная система	3	9,7	2,0–25,8
Предшествующая терапия	Мягкотканые образования	8	25,8	11,9–44,6
	Только индукционные курсы ХТ	5	16,1	5,5–33,7
	ВДХТ или вторая линия	17	54,8	36,0–72,7
Варианты терапии	Предшествовавшая алло-ТГСК	9	29,0	14,2–48,0
	ГО с неинтенсивной ХТ	10	32,3	16,7–51,4
	ГО с высокодозной ХТ	21	67,7	48,6–83,3

Аюбова Б. И.¹, Бондаренко С. Н.¹, Смирнова А. Г.¹, Комаров И. В.¹, Дворецкий С. Ю.¹, Гусак А. А.², Байков В. В.², Кулагин А. Д.²

УСПЕШНАЯ ТЕРАПИЯ В-ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА И ЦЕНТРАЛЬНОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКИХ

¹НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, ²ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Увеличение продолжительности жизни онкологических пациентов, закономерно ведет к росту первично-множественной неоплазией (ПМН). В настоящий момент нет строгих критериев диагноза и алгоритма лечения при ПМН. Учитывая повышение частоты ПМН в старшей возрастной группе, и часто связанное с этим ограничение в агрессивных методах лечения, внедрение таргетных препаратов в современную противоопухолевую терапию может оказать свой положительный вклад.

Цель работы. Продемонстрировать опыт успешного лечения пациента с В-острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ) и центральным плоскоклеточным раком легкого.

Материалы и методы. Пациент мужчина 66 лет с верифицированным в январе 2017 г. на основании биопсии костного мозга (68%), данных ИФТ диагнозом В-ОЛЛ. Индукционная терапия: протокол «ОЛЛ-2016». Пациенту проведены: префаза, I–II фазы индукции, I–III консолидации, курсы поддержки № 5. В феврале 2017 г. достигнута первая полная ремиссия (ПР) после II фазы индукции. В октябре 2018 г. в условиях клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой уточнен вариант лейкоза: В-ОЛЛ с t(4;11) *MLL::AF4*. Подтверждена морфологическая ремиссия, выявлена минимальная остаточная болезнь (МОБ) *MLL::AF4* (уровень экспрессии — 0,12 *MLL::AF4/ABL*102*). Результаты физикального обследования (отсутствие проведения дыхания в нижних отделах правого легкого) определили показания к выполнению КТ. Предыдущие обследования: КТ легких от января 2017 г.; далее рентгенография легких — без патологических изменений. По полученным данным КТ легких от октября 2018 г. выявлена обтурация просвета промежуточного бронха правого легкого,

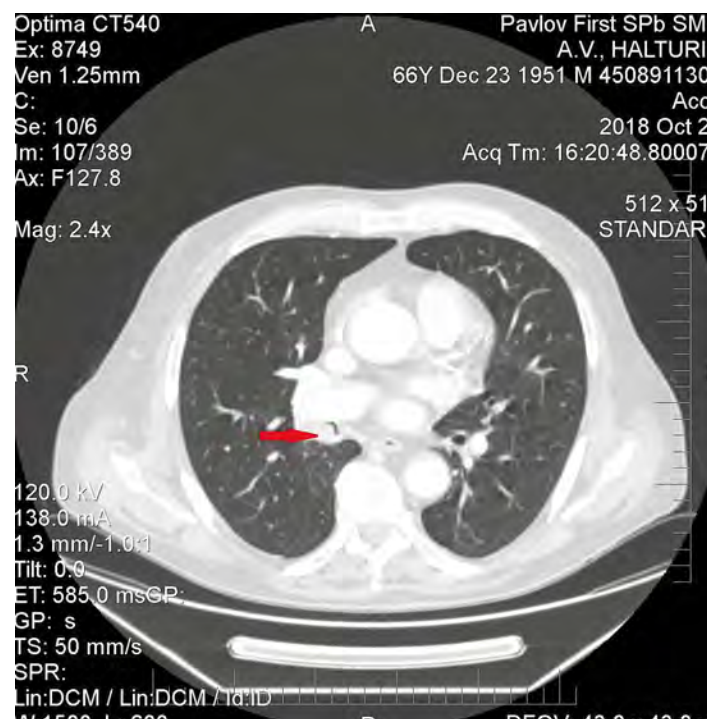


Рис. 1

с тотальным и субтотальным заполнением содержимым его ветвей, вздутием средней доли и признаками гиповентиляции нижней доли правого легкого (рис. 1). Выполнена фибробронхоскопия с гистологическим исследованием образования бронха: структура эпителиального пласта и цитологические особенности эпителиальных клеток соответствовали плоскоклеточному раку. Верифицирован конкурирующий диагноз: центральный плоскоклеточный рак главного бронха правого легкого, T3N1Mx.

Результаты и обсуждение. Учитывая риск рецидива ОЛЛ, было принято решение о проведении таргетной иммунотерапии — курс блинатумаба. В декабре 2018 г. достигнута ПР ОЛЛ без детекции МОБ. В рамках терапии рака легкого выполнена нижняя билобэктомия 12.12.2018 г. По гистологическому исследованию операционного материала, уточнен объем поражения: центральный плоскоклеточный рак нижнедолевого бронха правого легкого с распространением на промежуточный бронх, pT1aN1M0, IIa ст. Однако были выявлены и признаки лечебного патоморфоза с редукцией опухолевых клеток не менее 80% — результат терапии блинатумаба (рис 2). Постоперационный период прошел без осложнений. Пациент был выписан под амбулаторное наблюдение гематолога, онколога.

Заключение. Блинатумаб — один из первых таргетных препаратов, относящийся к классу BiTE-антител, специфичным к CD19⁺

В-лимфоцитам и CD3⁺ Т-клеткам. Несмотря на отсутствие убедительных литературных данных в пользу эффективности блинатумаба против солидных опухолей, представленный клинический случай демонстрирует обратное, что может быть использовано для лучшего понимания места блинатумаба в терапии ПМН.

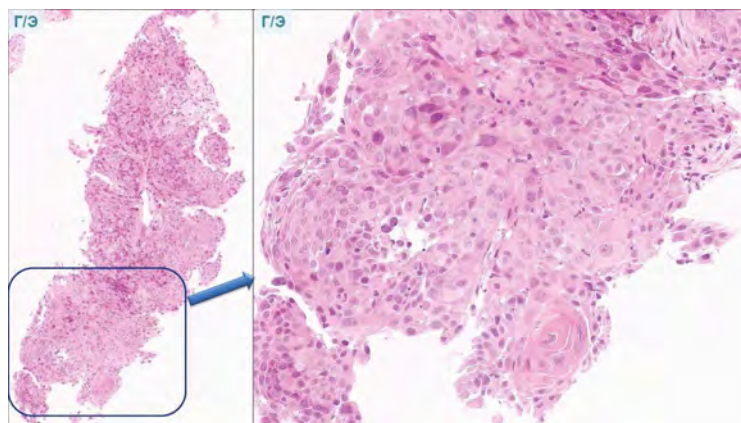


Рис. 2

Бабаева Т. Н.¹, Поспелова Т. И.¹, Блажиевич И. А.²

КОМОРБИДНОСТЬ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России, ²ООО «Клиника Крови» (г. Новосибирск)

Введение. С ростом качества и продолжительности жизни пациентов с гемофилией увеличивается и доля пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями, характерными для общей популяции лиц старше 40 лет. Характер коморбидной патологии больных гемофилией оказывает существенное влияние на консервативную терапию и хирургическую тактику, диктует необходимость коррекции режима и доз заместительной терапии, учета многочисленных лекарственных взаимодействий.

Цель работы. Сравнительный анализ структуры и частоты встречаемости соматических заболеваний у больных гемофилией старше 18 лет.

Материалы и методы. В анализ было включено 93 пациента с гемофилией А и В старше 18 лет. Данные были собраны с помощью анализа амбулаторных карт и на амбулаторном приеме. Средний возраст больных ($M \pm SD$) составил $38,6 \pm 13,3$ года. Оценка коморбидной патологии выполнена в возрастных подгруппах: 18–24 лет ($n=18$, 12,57%), 25–34 лет ($n=25$, 16,98%), 45–44 и старше 45 лет ($n=25$, 16,98% и $n=25$, 16,98% соответственно).

Результаты и обсуждение. Количество заболеваний, приходящихся на 1 пациента, закономерно преобладало в группе больных старше 45 лет — 4,12, тогда как в возрасте 18–24 лет — 0,5, в группе 25–34 лет — 1,12 и в группе 35–44 лет — 2,4 соответственно. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) был зарегистрирован у 43,1% ($n=42$) пациентов. При этом, 54,8% составили пациенты старше 45 лет (23 пациента — 54,8, $p<0,05$). Среди пациентов 25–34 и 35–44 лет ХВГС был выявлен у 5 и 14 больных (11,9 и 33,3% соответственно). При этом, отмечается снижение процента носителей ХВГС

среди больных гемофилией Новосибирской области в сравнении с данными 2009 г. — 43,1% в сравнении с 89,9%. Гипертоническая болезнь (ГБ) I–III стадии была выявлена у 27,9% больных гемофилией ($n=26$), среди больных старше 45 лет — у 64% ($n=16$) ($p<0,05$). Третье место по частоте встречаемости занимала патология желудочно-кишечного тракта. Так желчнокаменная болезнь (ЖКБ) была выявлена у 14 больных (56%), патология желудка и 12-перстной кишки у 33,3% больных, из них: у пациентов 1824 лет — 16,7% ($n=3$), в подгруппе больных 25–34 лет — у 20% ($n=5$), у пациентов 35–44 лет и старше 45 лет — у 48% ($n=12$) и 44% ($n=11$) соответственно. Мочекаменная болезнь и хронический вторичный пиелонефрит были выявлены у 21,5% больных ($n=20$), в том числе у 11,1% пациентов 18–24 лет ($n=2$), в подгруппе больных 25–34 лет и 35–44 лет — у 4% ($n=1$) и 32% ($n=8$) соответственно, среди больных старше 45 лет — у 36% ($n=9$) пациентов. Отличия по частоте встречаемости соматической патологии в сравниваемых группах были выявлены в отношении ГБ ($p<0,05$) и ЖКБ ($p<0,05$), которые достоверно чаще регистрировались у пациентов старше 45 лет.

Заключение. Распространенность ряда заболеваний среди больных гемофилией превышает общепопуляционные показатели. Свой вклад в этиопатогенез вносят как прямые следствия течения заболевания (анамнез трансфузий компонентов крови, малоподвижный образ жизни, кровотечения различных локализаций), так, вероятно, и не столь очевидные влияния дефицита факторов VIII и IX на системные метаболические процессы. Необходим расширенный поиск предикторов коморбидности, что позволит сформировать персонализированные рекомендации для данной категории пациентов.

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

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С РЕФРАКТЕРНОЙ ФОРМОЙ ДВККЛ ЯИЧКА С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TP53

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) яичка — редкий и агрессивный вариант неходжкинской лимфомы (НХЛ) с высокой частотой рецидивов и плохим прогнозом. ДВККЛ яичка составляет 1–2% от всех НХЛ. Средний возраст составляет 67 лет. Учитывая редкость ДВККЛ яичка, алгоритм лечения этого заболевания не разработан. Применение курса R-CHOP имеет крайне плохие результаты.

Цель работы. Продемонстрировать клинический случай успешной терапии больного с рецидивирующим течением ДВККЛ яичка.

Материалы и методы. Больной, 61 года поступил с направительным диагнозом ДВККЛ яичка, состояние после орхофуникулэктомии слева, паховой лимфаденэктомии слева. С момента появления первых симптомов заболевания до установки диагноза прошло 8 месяцев. При обследовании был выявлен забрюшинный конгломерат лимфоузлов размерами 157×211×112 мм, поражение костного мозга и лейкокемия. Ликвор интактен. ИГХ: Double expressor (DE), non-GCB тип. Гисто-FISH: транслокации CMYC/8q24 и BCL2/18q21 не выявлены. Мутация в гене TP53 не выявлена. Таким образом,

был верифицирован DE, IVB стадия по Ann Arbor. Также обращали на себя внимание тяжелый соматический статус (ECOG 3, кахексия, лимфорея из области операции) и множественные сопутствующие заболевания: ХОБЛ, ТЭЛА, атеросклероз сосудов нижних конечностей, инфекция мягких тканей. В связи с вариантом заболевания пациенту была проведена высокодозная химиотерапия (ВХТ) по блоковой программе. После 3 курса ВХТ была подтверждена новая коронавирусная инфекция, проводилась специфическая терапия. По результатам ПЭТ/КТ была достигнута ремиссия заболевания. Однако через 14 дней у пациента на грудной клетке и паховой области слева появились лейкемиды. Выполнена биопсия, подтвержден рецидив. Проводилась противорецидивная терапия — полатузумаб ведотин, бендамустин, идарубин с включением таргетных препаратов (ибрутиниб, леналидомид). Выполнено 2 индукционных курса, достигнута регрессия лейкемидов. Выполнялась поддерживающая терапия ниволумабом, но после 2 введений была верифицирована прогрессия заболевания — рост опухоли в мошонке в области удаленного яичка. Выявлена мутация в гене TP53 p.N310D в 9 экзоне.

Учитывая соматический статус, сопутствующую патологию, рефрактерное течение заболевания, пациенту была проведена терапия биспецифическим моноклональным антителом (БМКА) и параллельным приемом венетоклакса и ибрутиниба. После 1 введения у пациента отмечалась реакция высвобождения цитокинов, которая была купирована дексаметазоном. Всего было выполнено 4 введения БМКА. Опухолевое образование полностью регрессировало. По результатам ПЭТ/КТ была достигнута полная ремиссия. Через 3 месяца наблюдения выполнена отмена венетоклакса и деэскалация дозы ибрутиниба до 280 мг в сутки. В настоящее время время срок наблюдения 16 месяцев, сохраняется ремиссия заболевания.

Результаты и обсуждение. Использование новых терапевтических возможностей, таких как БМКА в сочетании с таргетными препаратами, позволило достичь стойкой ремиссии в случае рефрактерного течения ДВКЛ яичка с мутацией в гене TP53.

Заключение. Комбинированное применение БМКА и таргетных препаратов позволяет достичь стойкой ремиссии даже после множества предшествующих линий лечения.

Балаева Н. И., Королева О. М., Михальцова Е. Д., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Кузьмина Е. А., Туркина А. Г., Обухова Т. Н., Кохно А. В., Паровичникова Е. Н.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЫПОЛНЕНИЯ АЛЛО-ТГСК У ПАЦИЕНТА С ХМЛ, ТРАНСФОРМАЦИЕЙ В МДС

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Показаниями для проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) являются: хроническая фаза при неудаче двух и более линий терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), наличие мутации T315I, фаза акселерации и бластный криз после достижения второй хронической фазы.

Цель работы. Представлен клинический случай проведения алло-ТГСК у пациента с ХМЛ и МДС с последующей поддерживающей терапией аллостерическим ИТК.

Материалы и методы. Пациентка М. 1982 г.р., диагноз ХМЛ, хронической фазы установлен в сентябре 2017 г. (*BCR-ABL p210* в дебюте 67,36%). С октября 2017 г. терапия иматинибом 400 мг/сут, в связи с недостижением оптимального ответа (ОО) к 6 месяцам лечения переведена на нилотиниб 400 мг/сут. Через 11 месяцев терапии уровень *BCR-ABL p210* составлял 18,61%. С февраля 2019 г. начат прием дазатиниба 50 мг/сут, через 3 месяца достигнут ОО (*BCR-ABL p210*=7,39%). Однако препарат был отменен в связи с беременностью, начата терапия интерфероном. На этом фоне отмечался прирост *BCR-ABL p210* до 47,58%, в связи с чем с 16 недели беременности возобновлена терапия иматинибом 400 мг/сут. В январе 2020 г. — срочные самостоятельные роды, после чего по ноябрь 2021 г. пациентка получала дазатиниб 100 мг/сутки. В августе 2021 г. *BCR-ABL p210*=2,58%, ОО на терапию не был достигнут. В сентябре 2021 г. пациентка была обсуждена на комиссии по отбору больных на алло-ТГСК, однако, отказалась от ее проведения. При исследовании мутационного статуса выявлена панрезистентная мутация T315I (50%) и F317L (50%). По данным цитогенетического исследования 01.11.21 — кариотип

47,XX,+8,t(9;22)(q34;q11). Таким образом, учитывая резистентность к 3 линиям терапии ИТК, обусловленную наличием мутаций T315I и F317L в гене *BCR-ABL*, пациентке был рекомендован переход на терапию асциминибом 400 мг/сутки с ноября 2021 г. На фоне приема препарата отмечалась цитопения, гипербилирубинемия, но к 15 месяцу терапии был достигнут большой молекулярный ответ (*BCR-ABL p210*=0,098%). При очередном обследовании через 5 лет терапии ИТК по данным пункции костного мозга (ПКМ) выявлено второе гематологическое заболевание: МДС с моносомией 7 хромосомы. Учитывая это, а также наличие резистентности к 3 ИТК и мутации T315I, после проведения кондиционирования в режиме флударабин 180 мг/м²+бусульфид 8 мг/кг 12.07.2023 была выполнена алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора, иммуносупрессивная терапия в объеме циклофосфамид, циклоспорин, микофенолата мофетил. Тяжелых инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде не отмечалось. Восстановление показателей крови на +22 день алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. По данным контрольных ПКМ — подтверждена ремиссия ХМЛ и МДС на фоне полного донорского кроветворения, однако определялся *BCR-ABL p210*=0,19%, затем 0,013%. С 03.10.23 начата поддерживающая терапия асциминибом в дозе 80 мг/сут, проводится плановое постепенное снижение иммуносупрессивной терапии. На +3 месяца алло-ТГСК химерный транскрипт не определяется.

Заключение. В данном клиническом случае алло-ТГСК выполнена пациенту, у которого наряду с показаниями к проведению трансплантации при ХМЛ развилось второе гематологическое заболевание.

Бальжанова Я. Б., Охота В. К., Рыжко В. В., Шерстнев А. А., Ковригина А. М., Марьина С. А., Грибанова Е. О.

ДИФFUЗНЫЙ ПЛОСКИЙ КСАНТОМАТОЗ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гиперлипидемия, ассоциированная с множественной миеломой (ММ), является редким событием (2–6%) и характеризуется рефрактерностью к гиполипидемической терапии. Одним из механизмов предполагают связывание липидов парапротенином, что препятствует их деградации. Одной из особенностей гиперлипидемии у пациентов с ММ является формирование диффузного ксантоматоза.

Цель работы. Описать случаи диффузного плоского ксантоматоза у пациентов с ММ.

Материалы и методы. Два пациента, госпитализированных в НМИЦ гематологии.

Результаты и обсуждение. Пациентка Ч., 73 лет. В 2010 г. перенесла нефрэктомии справа по поводу хромофобного почечно-клеточного рака. Госпитализирована в августе 2018 г. Беспокоили общая слабость и непостоянные боли под левой лопаткой. За несколько лет до госпитализации отметила постепенное пожелтение кожных покровов. На веках появились ксантомы. Желтушности склер не было. Кожные покровы грудной клетки были «шафранового» цвета. В биоптате кожи ортокератоз с пигментацией кератиноцитов базального слоя. Во всех отделах дермы, преимущественно периваскулярно, расположены скопления ксантомных клеток и слабая периваскулярная лимфоидная инфильтрация. В крови концентрация холестерина (ХС),

триглицеридов (ТГ) и общего билирубина была в норме. Диагноз ММ установлен на основании аберрантных плазматических клеток в костном мозге (КМ) — 29,4%, моноклональной секрети Гк — 28,3 г/л, остеодеструкций. Проведен курс по программе VCD. Лечение продолжено по месту жительства. Пациент К., 71 г. Летом 2021 г. пожелтела кожа в подмышечных и паховых областях. Спустя год выявлена гиперхолестеринемия 10 ммоль/л. Наследственность по дислипидемии не отягощена. Гиполипидемическая терапия была неэффективна. В сентябре 2023 года появились боли в костях, возникли эпизоды потери сознания. При обследовании была выявлена гиперпротеинемия — 105 г/л. Госпитализирован в ноябре 2023 г. При осмотре кожные покровы желтушны с гиперпигментацией подмышечных, паховых областей и складок кожи. Склеры были обычного цвета. При гастроскопии отмечено диффузно-желтоватое окрашивание слизистой пищевода. Отмечалась значительная гиперлипидемия: ХС — 12,4 ммоль/л, ЛПНП — 5,8 ммоль/л, ТГ — 5,2 ммоль/л. Общий билирубин был в норме. Инструментальными методами выявлены стеатоз печени и умеренный атеросклероз брахиоцефальных артерий. В биоптате кожи ортокератоз. Сосочковый слой дермы отечный с наличием периваскулярного и периаднексального инфильтрата из крупных гистиоцитов с пенистой цитоплазмой, картина диффузного ксантоматоза. Диагноз ММ установлен на основании инфильтрации КМ аберрантными плазматическими клетками, моноклональной секрети Гк 60,4 г/л, остеодеструкций. Проведен

курс по программе VCD. В результате лечения содержание общего белка снизилось, исчезли боли в костях, прекратились эпизоды потери сознания. Цвет кожи практически не изменился. Гиперлипидемия прежняя.

Закключение. Сочетание ММ с гиперлипидемией является редким, но клинически значимым и интересным феноменом. Гиперлипидемия может усугублять течение гипервискозного синдрома, и несомненно, повышать риск тяжелого атеросклероза у пациентов с ММ. Согласно литературе, при лечении ММ снижение концентрации липидов происходит медленно.



Рис. 2 Пациент К., 71 г.



Рис. 1 Пациентка Ч., 73 г.

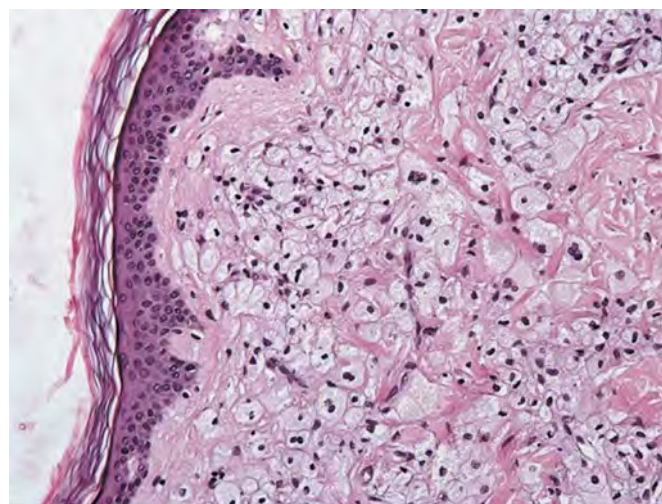


Рис. 3 Пациент К., 71 г. Биоптат кожи. HE x 200. Выраженный периваскулярный и периаднексальный инфильтрат из крупных гистиоцитов с пенистой цитоплазмой. Картина диффузного ксантоматоза

Баманова Н. А., Валиев Т. Т., Шервашидзе М. А., Киргизов К. И.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ПО ПРОТОКОЛУ ALL-REZ BFM 2002 С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОТЕРАПИИ – МОНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

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

Введение. Современные программы терапии, внедрение трансплантационных технологий позволило повысить выживаемость пациентов с первично диагностированным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) до 85–90%. Однако, рецидивы ОЛЛ развиваются у 10–15% больных, а часть пациентов остаются рефрактерными к терапии. Внедрение аллогенной ТГСК, использование моноклональных антител, таких как анти-CD19 биспецифическое моноклональное антитело блинатумаб, а также анти-CD 22 моноклональное антитело инотузумаб озогамин, позволяет увеличить показатели выживаемости у детей с рецидивами ОЛЛ.

Цель работы. Анализ результатов лечения детей с рецидивами ОЛЛ в НИИ ДоиГ, основой которого явился протокол ALL-REZ

BFM 2002 в сочетании с различными вариантами иммунотерапии и последующей аллогенной ТГСК.

Материалы и методы. В НИИ ДоиГ в период с 2018 по 2023 г. программную терапию по противорецидивному протоколу ALL-REZ BFM 2002 получил 41 ребенок. Средний возраст составил $9,4 \pm 3,8$ года. Мальчиков 32 (78,0%), девочек — 9 (22,0%). Диагноз ОЛЛ из В-предшественников установлен у 36 (87,8%), Т-предшественников у 5 (12,2%).

Результаты и обсуждение. Все пациенты получили индукцию ремиссии согласно протоколу ALL-REZ BFM 2002. Ответ после каждого курса лечения оценивался по результатам пунктата костного мозга и определения минимальной остаточной болезни (МОБ).

При признаках рефрактерности заболевания пациент переводился на схему химиотерапии третьей линии с включением флюдарабина (FLAI/FLAM). После завершения протокола на основании остаточной экспрессии таргетного антигена (CD19/CD22), определялись показания к применению блинатумаба и/или инотузумаба озогамидина. При достижении уровня МОБ $\leq 10^{-3}$ проводилась алло-ТГСК. Ответ М1 после индукции ремиссии достигнут у 28 (68,3%), М2 — у 5 (12,2%), в остальных случаях (8) ремиссия не была достигнута (19,5%). МОБ-негативный статус после окончания индукции достигнут у 13 (31,7%), 28 (68,3%) оставались МОБ-позитивными. Иммуноterapia инотузумаб озогамидином проведена 2 пациентам, в обоих случаях зафиксирован МОБ-негативный статус после одного полного цикла. Иммуноterapia блинатумабом проведена 10 пациентам (24,4%), у всех пациентов был зафиксирован МОБ-негативный статус после одного полного цикла. Нежелательных

побочных эффектов при иммунотерапии моноклональными антителами зафиксировано не было. Общая выживаемость всей группы пациентов составила $50,9\% \pm 13,6\%$ при средней длительности наблюдения $50,2 \pm 6,3$ месяца, ОВ пациентов с В-линейным ОЛЛ составила 68,7%. БРВ (равна БСВ) составила $39,4\% \pm 14,4\%$, пациентов с В-линейным ОЛЛ — $44,5\% \pm 15,9\%$, при этом, БРВ пациентов, получивших блинатумаб перед алло-ТГСК, составила $74,1\% \pm 16,0\%$ при средней продолжительности наблюдения $25,0 \pm 5,6$ месяца. Результаты лечения пациентов с рецидивами Т-ОЛЛ оказались неудовлетворительными — среди 5 пациентов жив один больной в ранние сроки после алло-ТГСК.

Заключение. Согласно нашим результатам, применение иммунотерапии в сочетании со стандартной противорецидивной химиотерапией увеличивает вероятность достижения МОБ-негативной ремиссии, что позволяет успешно проводить алло-ТГСК.

Баранова И. Б., Куга П. С., Яременко А. И., Попова М. О., Аюбова Б. И., Кононов О. А., Богомолова М. В., Михайлова И. А., Голощапов О. В., Быкова Т. А., Паина О. В., Слесарчук О. А., Казанцев И. В., Осипова А. А., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Владовская М. Д., Баранов С. С., Михайлова Н. Б., Бондаренко С. Н., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ САНАЦИЯ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Одной из актуальных проблем в хирургической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, онкологии, гематологии является хирургическая санация полости рта у больных с тромбоцитопенией. Наибольшую опасность представляют постэкстракционные «луночковые» кровотечения, которые могут стать причиной жизнеугрожающего состояния.

Цель работы. Изучить влияние тромбоцитопении на развитие кровотечений после экстракции зуба.

Материалы и методы. Исследование включило 106 эпизодов (экстракций зубов) у 84 пациентов в возрасте от 1,25 до 85 лет (медиана 20 лет). 44% ($n=47$) у пациентов детского возраста (18 мальчиков, 20 девочек), 56% ($n=59$) у взрослых (25 мужчин, 21 женщина). Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Экстракции зубов проводились пациентам по поводу периодонтита, пародонтита и перикоронита на фоне проведения полихимиотерапии или ТГСК и в период подготовки к проведению ТГСК.

Результаты и обсуждение. При уровне PLT менее $100 \times 10^9/\text{л}$ экстракции были проведены в 56 эпизодах в 56% ($n=48$) пациентам в плановом порядке или экстренно в связи с необходимостью санации хронических или острых источников инфекции в полости рта. В сутки выполнения экстракции трансфузии аферезного концентрата тромбоцитов (АКТ), лейкоредуцированного, облученного были проведены в 43% ($n=24$) случаях из 56. Из них в 9% ($n=5$) всех эпизодов показанием к трансфузии явилось умеренное кровотечение из лунок удаленных зубов при тромбоцитопении в течение первых суток. В остальных 18 случаях трансфузии концентрата тромбоцитов были проведены с профилактической целью: в 17 эпизодах до экстракции и в 1 эпизоде после. Значения уровня PLT до экстракции составляло от 6 до $39 \times 10^9/\text{л}$, уровня WBC — от 0 до $9,92 \times 10^9/\text{л}$, уровня Hb от 61 до 116 г/л. Одному пациенту после экстракции потребовалась трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП) и криопреципитата (КП) в связи с имеющейся коагулопатией (АПТВ=53,5 сек., МНО=1,4). Также в одном случае в день проведения экстракции у пациента развился эпизод желудочно-кишечного кровотечения, что потребовало проведения трансфузии эритроцитарной взвеси (ЭрВз)

лейкоредуцированной облученной, АКТ и СЗП, при этом признаков локального кровотечения из лунок удаленных зубов не наблюдалось. Локальное кровотечение в течение первых суток после экстракции наблюдались в 8 эпизодах (14,3%) из 56, $n=3$ у пациентов детского возраста, $n=5$ у взрослых. Уровень PLT до экстракции составлял от 6 до $34 \times 10^9/\text{л}$, трансфузии АКТ потребовались только в 5 эпизодах из 8. Важно отметить, что у этих пациентов также отмечалось наличие анемии (уровень Hb от 61 до 93 г/л) и агранулоцитоза (уровень WBC $(0-1) \times 10^9/\text{л}$) на фоне основного заболевания ($n=2$), проведения полихимиотерапии ($n=2$) и после проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ($n=4$).

Заключение. Необходимость трансфузии в постэкстракционном периоде была обусловлена наличием цитопении и не связана с развитием «луночкового» кровотечения. Кровотечений, связанных с экстракцией зубов, приведших к жизнеугрожающему состоянию зарегистрировано не было, что может подтверждать безопасность хирургической санации у онкологических и гематологических больных на фоне тромбоцитопении.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	84 больных
Возраст, медиана	1,25–85 года, 20 лет
Дети/взрослые	38/46
Пол, женский, дети/взрослые	20/21
Диагнозы, Острые лейкозы	52
Лимфомы	5
МДС	3
ЮММЛ	3
ИАА	10
Агранулоцитоз	1
Солидные опухоли	6
Незлок. заболевания	2
ХМЛ	1
Меланома	1

Баранова И. Б.¹, Яременко А. И.², Попова М. О.¹, Сотникова Д. А.², Гургенидзе Н. Н.¹, Спиридонова А. А.³, Чухловин А. Б.¹, Голощапов О. В.¹, Быкова Т. А.¹, Паина О. В.¹, Слесарчук О. А.¹, Казанцев И. В.¹, Осипова А. А.¹, Власова Ю. Ю.¹, Смирнова А. Г.¹, Николаев И. Ю.¹, Владовская М. Д.¹, Баранов С. С.³, Зубаровская Л. С.¹, Кулагин А. Д.¹

ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У РЕЦИПИЕНТОВ ТГСК, ВЫЗВАННЫХ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

¹ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова», НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Инфекции мягких тканей (ИМТ) челюстно-лицевой области (ЧЛЮ) являются тяжелым осложнением у пациентов в раннем посттрансплантационном периоде, в результате нарушения

механического барьера слизистых оболочек полости рта и кожи во время течения мукозита.

Цель работы. Описание серии клинических наблюдений ИМТ

ЧЛО у реципиентов ТГСК, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*.

Материалы и методы. За период с 2020 по 2023 г. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой было выявлено 4 случая развития ИМТ ЧЛО в период химиотерапии и после алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Пациенты имели следующие фоновые состояния: ранний посттрансплантационный период после алло-ТГСК ($n=4$) по поводу ОЛЛ ($n=2$) и ОМЛ ($n=2$), у взрослых ($n=2$) и у детей ($n=2$). Из них, эпизоды ИМТ щеки с регрессом наблюдались во время ПХТ до алло-ТГСК у 25% ($n=1$). Основными клиническими проявлениями ИМТ челюстно-лицевой области были: мукозит 3 и 4 степени у 100% ($n=4$); подслизистые гематомы по линии смыкания зубов в щечных областях у 100% ($n=4$), в области языка в 50% ($n=2$); боли в челюстно-лицевой области, плохо купируемые наркотическими анальгетиками у 100% ($n=4$); укушенная рана языка в 25% ($n=1$); лихорадка 38–39,0С у 100% ($n=4$); локальные отеки и гиперемия кожи щечных областей у 100% ($n=4$); целлюлит челюстно-лицевой области у 100% ($n=4$), рис.1; некротический стоматит в 75% ($n=3$), рис. 2; ограниченный плотный инфильтрат щечной области у 50% ($n=2$); подострое течение острого остеомиелита верхней челюсти у 50% ($n=2$) и обострение хронического пародонтита зуба нижней челюсти у 25% ($n=1$); некроз жирового тела щеки у 50% ($n=2$); некроз кожи лица у 50% ($n=2$), Рис.3; некроз части языка у 25% ($n=1$) больных. В дебюте ИМТ 100% больных ($n=4$) находились в состоянии глубокой панцитопении.

75% ($n=3$) имели мукозиты полости рта ассоциированные с *Pseudomonas v. non тисога*; у 75% ($n=3$) выделен данный возбудитель в крови, кале, моче, БАЛ. Рентгенологически: признаки мелкоочаговой деструкции костной ткани челюстей у 75% ($n=3$); инфильтрации мягких тканей челюстно-лицевой области у 100% ($n=4$); признаки наличия полости в мягких тканях щечных областей у 75% ($n=3$) больных. Всем пациентам применялась комбинированная антибактериальная терапия. Хирургическое лечение получили 75% больных ($n=3$), из них в период агранулоцитоза 25% ($n=1$). 50% больных ($n=2$) были прооперированы при восстановлении гемопоэза. Производилось: удаление зубов 50% ($n=2$); некрэктомия — 75% ($n=3$). В послеоперационном материале в 50% ($n=2$) выделена *Pseudomonas v. non тисога*, у прооперированных в период агранулоцитоза. У больных с отсроченным вмешательством в 25% ($n=1$) выделена *Klebsiella* из операционного материала, в 25% ($n=1$) — *Staph. epidermidis*.

Закключение. По нашим наблюдениям, ИМТ челюстно-лицевой области возникают с участием *Pseudomonas aeruginosa*, преимущественно после алло-ТГСК на фоне агранулоцитоза. Факторами поражения являются нарушение целостности слизистой оболочки полости рта и кожи лица на фоне течения мукозита, в результате травмы, наличия одонтогенной инфекции. Предтрансплантационная стоматологическая подготовка должна включать санацию полости рта, профилактику травматизации слизистой оболочки органов полости рта.



Рис. 1



Рис. 2



Рис. 3

Белоусов К. А., Митина Т. А., Трифонова Е. В., Черных Ю. Б., Захаров С. Г., Катаева Е. В., Высоцкая Л. Л., Харасова З. М., Варданян Р. В., Журавлев О. Р., Воршкевич А. А.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАРАТУМУАБА В РЕЖИМЕ МОНОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ/РЕЦИДИВНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Введение. В настоящее время даратумумаб применяется в основном в комбинации с ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами. Применение в режиме монотерапии происходит в основном у пожилых и молодых коморбидных пациентов. Однако, имеются данные о довольно высокой эффективности данного препарата в режиме монотерапии у пациентов с резистентной/рецидивной множественной миеломой (ММ).

Цель работы. Оценить эффективность даратумумаба в режиме монотерапии у пациентов с рефрактерной/рецидивной ММ.

Материалы и методы. В исследование включено 46 пациента (23 мужчины и 23 женщины) в возрасте от 33 до 79 лет (Ме возраста 61 год) с резистентной/рецидивной ММ, которым проводилась либо проводится монотерапия даратумумабом. У всех пациентов установлена III A (38 человек (82,6%) и B (17,4%) стадия заболевания по Durie-Salmon. Это были пациенты с двойной резистентностью к ингибиторам протеасом и иммуномодуляторам, медиана числа линий предшествующей терапии составило 3 (от 2 до 6) 3 (6,5%) на этапе предшествующего лечения выполнялась ауто-ТСК. У 3 (6,5%) пациентов на момент начала терапии даратумумабом имелись плазмодитомы разной локализации (череп, позвоночник, таз). 9 (19,5%) пациентам

выполнено цитогенетическое исследование костного мозга перед началом лечения. у 7 пациентов транслокаций не выявлено, у 2 — t(4;14). У 4 пациентов имелся сахарный диабет 2 типа, у 1 пациента вирусный гепатит В, 1 — гепатит С, у 1 рак шейки матки. Даратумумаб вводился в режиме монотерапии по схеме: — 1–8-я неделя 1 раз в неделю, 9–24-я неделя 1 раз в 2 нед, с 25-й недели 1 раз в месяц до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica v. 8.0 с расчетом средней и квадратичной ошибки средней ($M \pm m$), медианы с указанием минимального и максимального значений. Для определения статистической значимости различий в средних значениях количественных показателей использовался *t*-критерий Стьюдента. Для расчета выживаемости использовался метод Каплана — Мейера.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 18 мес. Общий ответ (как минимум частичный) составил 50% ($n=23$). У 1 (2,2%) пациента достигнут полный ответ, у 9 (19,6%) — очень хороший частичный ответ, у 13 (28,2%) — частичный. У 5 (10,1%) пациентов достигнут минимальный ответ, у 5 (10,1%) — стабилизация, у 13 (28,2%) пациентов наблюдалась прогрессия заболевания. У 2 из 3

пациентов плазмцитомы сократились на 50%. Ме ОБ не достигнута, Ме ВБП 14 мес. В ходе терапии у 2 пациентов развилась пневмония. Также отмечались явления гематологической токсичности (анемия средней степени у 5 (10,8%) пациентов, у 8 (17,3%) нейтропения 2–3 ст. В то же время, тяжелых явлений как гематологической, так и негематологической токсичности не отмечено.

Белякова В. В., Чумак А. А., Майорова О. А., Пухликова Т. В., Личман Ж. С.

РАССЛЕДОВАНИЕ ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТА ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИГЕНА D

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

Введение. Наиболее значимой системой антигенов эритроцитов является система резус, кодируемая двумя высокоомологичными генами RHD и RHCE, при этом, с антигеном D связана большая частота аллоиммунизации. Изменения нуклеотидной последовательности гена RHD могут стать причиной ослабления экспрессии и ошибочной интерпретации резус-принадлежности как D-отрицательной. Определение вариантов антигена D особенно важно у доноров, так как он может стать причиной аллоиммунизации реципиентов. Разделение вариантов антигена D в современной классификации на слабые D (weak), парциальные D (partial) и Del (elution) является условным и возможно только при молекулярно-генетическом исследовании.

Цель работы. Оценить результаты применения генетического типирования антигенов эритроцитов и дополнительных серологических тестов для определения резус принадлежности.

Материалы и методы. Исследование проводили с помощью гелевых карт и реагентов фирм Bio-Rad (США), DiaPro (Турция), MDmulticard Grifols (Испания). При активности агглютинации от (+) до (+++) результат оценивали, как D-слабый. Генотипирование аллелей системы RH выполняли методом аллель-специфичной ПЦР (PCR-SSP) с детекцией продуктов в геле на реагентах BAG (Германия).

Результаты и обсуждение. При исследовании образца крови 163122 от первичной донорки К., получены результаты: В ссdee, аллоантитела не обнаружены, с реагентом Анти-D IgG в непрямом антиглобулиновом тесте (НАГТ) агглютинации не было. При исследовании образца крови 317326 от повторной донорки К. получены результаты: В ссdee, аллоантитела не выявлены, с реагентом Анти-D IgG в НАГТ — D++ (рис. 1). Исследование методом PCR-SSP показало, что амплификация последовательностей всех 10 экзонов гена RHD отсутствовала. Положительной оказалась лишь реакция, специфичная для гибридного блока Резус. Как известно, он образуется в результате соединения 5'- и 3'-фланкирующих последовательностей верхнего и нижнего блоков Резус при полной делеции гена RHD. Результат соответствовал аллелю RHD*01N.01 (d/d) и отрицательному резус-статусу. Для выяснения причины получения

Заключение. На фоне терапии даратумумабом противоопухолевый ответ отмечен у 50% пациентов. Также, данная программа лечения характеризовалась приемлемой токсичностью. Учитывая статус пациентов и большое число линий предшествующей терапии, данные результаты можно считать обнадеживающими. Однако требуется дальнейшее наблюдение для более полной оценки.

ложноположительного результата с реагентом Анти-D IgG в НАГТ были проведены дополнительные тесты: исследование аллоантител, аутоантител, прямого антиглобулинового теста (ПАГТ) моноспецифического (IgG, IgM, IgA, C3c, C3d), антигена D с использованием других технологий. Получены следующие результаты: аллоантитела не обнаружены, антиген D не определен, выявлены аутоантитела, ПАГТ положительный (+++) за счет IgG (рис. 2).

Заключение. Таким образом, ложноположительный результат определения антигена D с реагентом Анти-D IgG в НАГТ обусловлен наличием на эритроцитах донора аутоантител класса IgG. Аутоантитела могут быть причиной несовместимости эритроцитов донора с плазмой реципиента, такие эритроцитсодержащие среды нельзя использовать для гемотрансфузионной терапии. Заготовленные от донора компоненты крови были забракованы, донор отведен от донаций. Исследования на аутоантитела и ПАГТ не являются обязательными для тестирования донорской крови, однако различие реакций с Анти-D IgG в НАГТ при первичной и повторной донации потребовало дополнительных исследований и привело к неожиданным результатам.

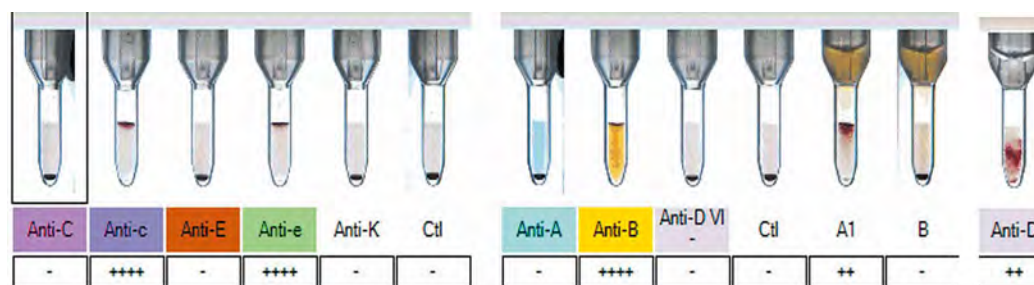


Рис. 1

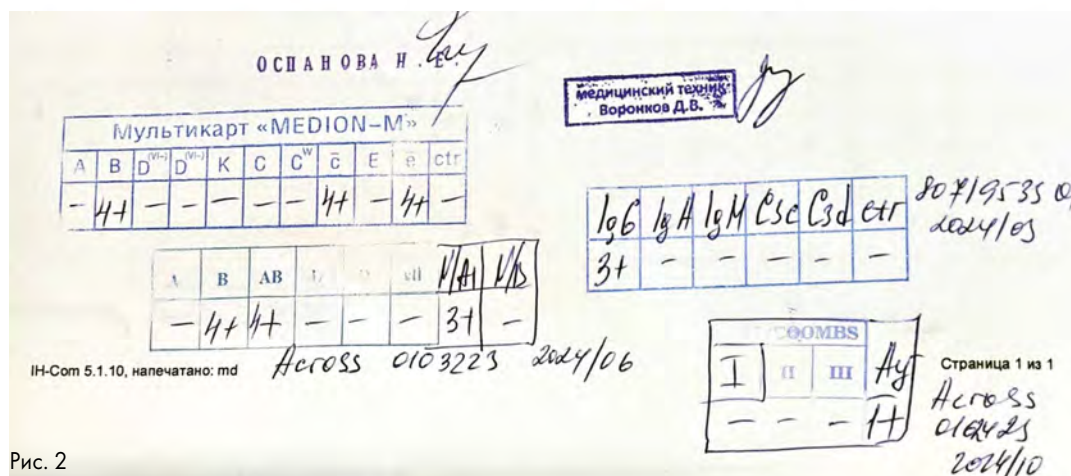


Рис. 2

Бессмертный Д. К., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Кашлакова А. И., Куликов С. М., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ В ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МЗ РФ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Достижение полной ремиссии и продление бессобытийной выживаемости является приоритетной задачей химиотерапевтического лечения больных острыми миелоидными

лейкозами (ОМЛ). Для больных, не являющихся кандидатами на выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГКС), поддержание ремиссии является

ключевым звеном программного лечения для сохранения МРБ негативного статуса.

Цель работы. Сравнить эффективность курсов поддерживающей терапии «5+5» и «6-МР + Мtx» у больных острыми миелоидными лейкозами на основании рандомизированного исследования.

Материалы и методы. В одноцентровое рандомизированное исследование было включено 34 больных ОМЛ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2017 по 2021 год. Медиана возраста составила 36 (18–56) лет, соотношение мужчин к женщинам 18:16 соответственно. После завершения курсов индукции и консолидации, проводилась рандомизация на разные ветки поддерживающей химиотерапии: «5+5» (цитарабин 50 мг/м² 2 р/сут, меркаптоурин 60 мг/м² дни 1–5, суммарно 6 курсов) — первая группа рандомизации (18 больных), и «6-МР + Мtx» (6-меркаптопурин 50 мг/м² ежедневно, метотрексат 15 мг/м² 1 р/неделя) — вторая (16 больных). Некоторым больным планировалось выполнение алло-ТГСК в первой полной ремиссии. Однако при невозможности выполнения алло-ТГСК или длительного поиска донора, больные были также рандомизированы. Курсы поддерживающей терапии проводилась до полного завершения лечения, выполнения алло-ТГСК, развития рецидива или смерти больного.

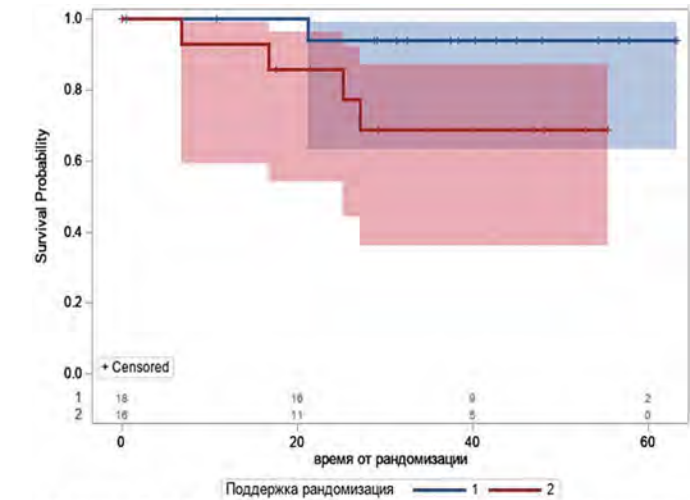


Рисунок 1. Общая выживаемость в группах рандомизации

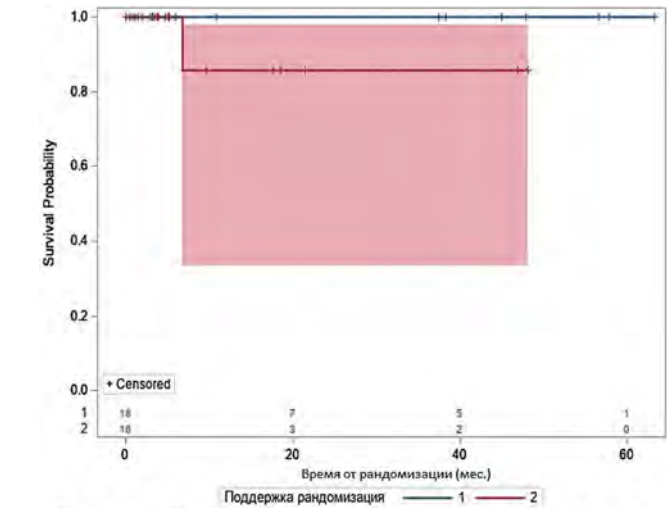


Рисунок 2. Общая выживаемость в группах рандомизации. Трансплантация – цензурирующее событие

Результаты и обсуждение. Двухлетняя общая выживаемость (ОВ) после рандомизации в группе «5+5» составила 93%, в группе «6-МР + Мtx» 68% ($p=0,0814$) (рис. 1). Летальность связана с осложнениями в посттрансплантационном периоде. Выполнение алло-ТГСК могло повлиять на долгосрочные результаты. В связи с чем была рассчитана гипотетическая ОВ, при которой алло-ТГСК рассматривалось как цензурирующее событие. Фактическая ОВ (рис.1) и гипотетическая — без выполнения алло-ТГСК (рис. 2), практически не отличаются. Таким образом факт выполнения алло-ТГСК не влияет на эффективность курсов поддерживающей терапии. Двухлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 66% в группе «5+5» и 63% в группе «6-МР + Мtx» ($p=0,42$) (рис. 3). С момента рандомизации у 8-ми больных (24%) отмечено развитие рецидива, 1 больная умерла от осложнений после алло-ТГСК. Для подтверждения отсутствия значимых связей ОВ и БРВ с индикатором рандомизации (бинарный признак) и фактом выполнения алло-ТГСК (бинарный признак, время — зависимый), был проведен анализ с помощью 2-факторной регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Модель не показала существенных различий (табл.).

Закключение. Ветки поддерживающей терапии «5+5» и «6-МР + Мtx» имеют схожие ОВ и БРВ. Таким образом разницы в эффективности курсов нет. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в качестве курсов поддерживающей терапии используется «5+5», так как общее время лечения короче: 6 месяцев против 2 лет, что минимизирует время нахождения больных в стационаре, риск развития инфекционных осложнений и позволяет больным быстрее вернуться к полноценной жизни.

Таблица. 2-факторная регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса

Модель	Параметр/фактор	HR	Pr > ChiSq
ОВ без учета трансплантации	Рандомизация	5,636	0,1224
ОВ с учетом трансплантации	Трансплантация (время-зависимый)	2,186	0,4918
	Рандомизация	5,117	0,1464
БРВ с учетом трансплантации	Трансплантация (время-зависимый)	0,34	0,3902
	Рандомизация	6,119	0,1081

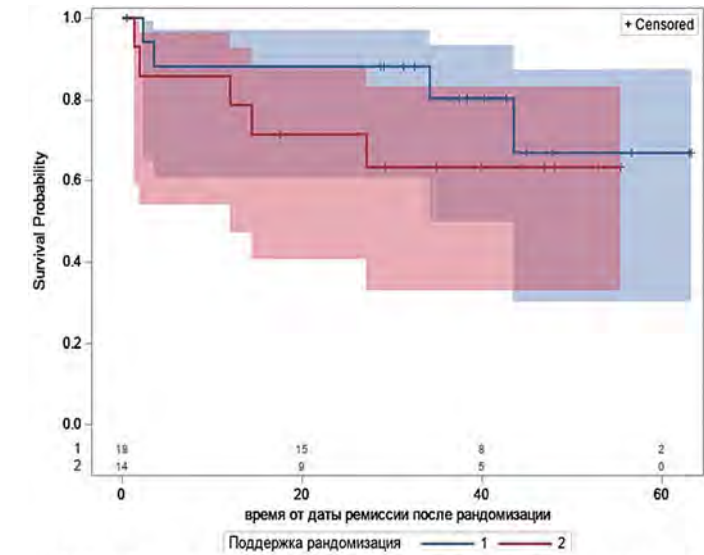


Рисунок 3. Безрецидивная выживаемость в группах рандомизации

Бессмертный Д. К., Фидарова З. Т., Кашлакова А. И., Лукьянова И. А., Рисинская Н. В., Сударикив А. Б.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ КАРИОТИП БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Рефрактерные формы острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) встречаются в 10–40% случаев, в то время как рецидивы могут развиваться у половины больных. Низкая эффективность терапии больных ОМЛ без явных цитогенетических и мутационных изменений диктует необходимость расширения диагностических методов, с целью

дальнейшей персонификации терапии. Изучение молекулярного кариотипа, а точнее несбалансированных изменений генома, может приблизить нас к пониманию особенностей заболевания и подбору терапии.

Цель работы. Изучить молекулярный кариотип больных ОМЛ, оценивая потерю гетерозиготности STR локусов.

Материалы и методы. В исследование было включено 17 первичных больных ОМЛ группы промежуточного риска согласно ELN-2017, получавших терапию в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2017 по 2023 год. Медиана возраста составила 42,5 года (20 — 61), соотношение мужчин к женщинам составило 5:12 соответственно. В выборку были включены только больные с нормальным кариотипом, что было подтверждено стандартным цитогенетическим (20 метафаз) и FISH (200 метафаз) исследованиями, без мутаций *NPM1*, *CEBPA* и *FLT3*, а также с бластом в костном мозге 40% и более. В качестве индукционной терапии почти всем больным был проведен курс по программе «7+3» (цитарабин 200 мг/м² дни 1–7, даунорубцин 60 мг/м² дня 1–3), одному больному был проведен курс «азациитидин — венетоклак» (азациитидин 75 мг/м² дни 1–5, венетоклак 400 мг дни 1–28) учитывая возраст и сопутствующие патологии. В качестве исследуемой ДНК использовался материал, полученный при первичной диагностике из опухолевых клеток, в качестве контрольной — материал, полученный из санированного костного мозга (ремиссионный) или из буккального эпителия. Амплификация микросателлитов ДНК (short tandem repeat, STR) использовалась для поиска дополнительных aberrаций. Исследуемые локусы были взяты из панели COReDIS PLUS diagnostic panel (ООО Гордиз, Россия),

которая включает маркеры к следующим 19 локусам: D1S1656, D2S441, D3S1358, D5S818, D7S820, D8S1179, D10S1248, D12S391, D13S317, D16S539, D18S51, D21S11, D22S1045, CSF1PO, FGA, SE33, TH01, TPOX, VWA. Локусы STR были амплифицированы с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соответствии с рекомендациями производителя COReDIS PLUS. Дальнейший фрагментный анализ ПЦР-продуктов был выполнен на аппарате Нанофор-05 (ООО Синтол, Россия).

Результаты и обсуждение. Ремиссия после первого курса индукции была достигнута у 11 больных (64%), МРБ негативная только у 7 больных (41%). Разницы в STR профилях контрольной и опухолевой ДНК между двумя группами больных обнаружено не было.

Закключение. Высокая частота рефрактерности к первому курсу химиотерапии создает необходимость поиска молекулярных маркеров нестабильности генома. Одной из возможных причин такого течения заболевания может являться копияно-нейтральная потеря гетерозиготности, которую не удалось выявить простым STR-анализом, но которая может быть обнаружена при помощи хромосомного микроматричного анализа (ХМА). Использование ХМА позволит более широко охарактеризовать молекулярный кариотип опухолевых клеток ОМЛ без четких генетических аномалий.

Бигильдеев А. Е., Карпенко Д. В., Цыганкова С. В., Булыгина Е. С., Королева Д. А., Звонков Е. Е.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДТИПА ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основные подтипы лимфомы из клеток мантии (ЛКМ): классический (сМCL) и лейкоемический неходанский (nhMCL). Для сМCL характерно агрессивное течение заболевания, В-симптомы и генерализованная лимфаденопатия. При nhMCL чаще наблюдается индолентное течение заболевания, поражение костного мозга (КМ), лейкоемизация и спленомегалия, незначительное увеличение размеров лимфатических узлов. Опухолевым субстратом сМCL служат В-клетки с перестроенными генами *IGHV* и экспрессией *SOX11*, не прошедшие через герминативный центр фолликула лимфоузла. В nhMCL опухолевый субстрат состоит из В-клеток, прошедших герминативный центр лимфоузла, для которых характерны перестроенные гены *IGHV* и отсутствие экспрессии *SOX11*. Для определения варианта ЛКМ используются клинико-лабораторные данные, иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования, включая модели, основанные на определении экспрессии десятков генов. Недавно было показано, что подтипы ЛКМ можно определить, измерив степень метилирования трёх CpG (cg03425785, cg07769421 и cg23892310) с помощью NGS-секвенирования.

Цель работы. Цель работы: разработка эпигенетического подхода к определению подтипа ЛКМ посредством анализа степени метилирования ограниченного числа CpG с помощью бисульфитной конверсии ДНК, ПЦР и секвенирования ПЦР-продуктов по Сэнгеру.

Материалы и методы. Для анализа были получены образцы периферической крови (ПК) ($n=39$) и/или КМ ($n=37$), взятые в дебюте заболевания у пациентов с ЛКМ ($n=59$), или биопат лимфоузла ($n=19$). В качестве контроля были использованы клетки ПК пациентов с неопухолевыми заболеваниями системы крови (НЗСК) ($n=3$).

Из всех образцов ткани и клеток была выделена ДНК. 18 пациентов с ЛКМ (ПК, $n=11$; КМ, $n=6$; биопат лимфоузла, $n=1$) и 3 пациента с НЗСК были выбраны в качестве пробной подгруппы. На ДНК этих пациентов проводили бисульфитную конверсию с последующей амплификацией участков генома, содержащих CpG cg03425785, cg07769421 и cg23892310. Продукт ПЦР очищали и секвенировали по Сэнгеру. Степень метилирования всех CpG, содержащихся в ПЦР-продукте, определяли по ранее разработанной методике (DOI: 10.1089/dna.2019.5310). Для классификации подтипов ЛКМ использовали данные только 3 указанных выше CpG.

Результаты и обсуждение. Из 5 исследованных образцов ПК, в которых наблюдался лимфоцитоз, разработанный метод позволил верно определить подтип ЛКМ в 80% (у 4-х), из них: по 2 случая С1 и С2 подтипов. В 2 образцах КМ наблюдалось повышенное содержание лимфоцитов. В одном из них, где лимфоцитоз был наибольшим (76%), метод верно определил подтип ЛКМ (С1). В единственном образце, где в качестве источника ДНК была биопсия лимфоузла, подтип ЛКМ был определен верно (С1).

Закключение. Эпигенетический подход показал перспективность, но, как показал первый этап работы, нуждается в усовершенствовании. Для повышения точности метода представляется целесообразным выделять ДНК не из суммарной клеточной популяции ПК или КМ, а из моноклеарных клеток или из фракции В-лимфоцитов. Это позволит увеличить долю опухолевых клеток в образце и повысить точность метода. Кроме того, целесообразно рассмотреть возможность использования альтернативного набора CpG для классификации подтипов ЛКМ.

Бигильдеев А. Е.¹, Карпенко Д. В.¹, Миронов Р. В.²

ВВЕДЕНИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА МЫШАМ ВОССТАНАВЛИВАЕТ ОБРАЗОВАНИЕ ОЧАГОВ ЭКТОПИЧЕСКОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ, УТРАЧЕННОЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ СЕРИЙНЫХ КРОВОПОТЕРЬ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²МГУ им М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра иммунологии

Введение. Фактор некроза опухолей альфа (TNF-α) — мультифункциональный белок, одна из ключевых функций которого заключается в активации воспаления. Работы последних лет указывают на то, что иммунная система и стволовые клетки значительно регулируют друг друга. Ранее показано, что еще один ключевой игрок воспаления — интерлейкин-1β (ИЛ-1β) — ростовой фактор мезенхимных клеток-предшественниц костного мозга. Его введение мышам приводило к формированию увеличенных очагов эктопического кроветворения под капсулой почки у мышей. Поскольку экспрессия

ИЛ-1β может увеличиваться в клетках различной природы под воздействием TNF-α, мы предположили, что он также может влиять на размер очагов эктопического кроветворения.

Цель работы. Исследовать роль TNF-α в формировании очагов эктопического кроветворения у мышей, т.е. оценить влияние TNF-α на функцию мезенхимных стволовых клеток и их потомков *in vivo*.

Материалы и методы. В работе использовали самок мышей-гибридов первого поколения F1 (CBA x C57Bl/6). В эксперименте было три группы: контрольная ($n=4$, введение фосфатно-солевого

буфера), группа «БСА» ($n=4$, введение бычьего сывороточного альбумина), группа «TNF» ($n=4$, введение человеческого рекомбинантного TNF- α). Человеческий TNF- α способен связываться с мышиными рецепторами TNF- α и может быть использован в модельных экспериментах. Каждый фактор вводили в дозе 5 мкг/мышь. Инъекции производили однократно, внутривенно, за 48 часов до посадки очагов эктопического кроветворения. У каждой мыши отбирали кровь из хвоста за сутки до, через 2 часа и 48 часов после введения факторов. Объем забранной крови варьировал от животного к животному и составлял 50–300 мкл. Очаги эктопического кроветворения получали стандартным способом, имплантируя костный мозг одного бедра мыши-донора под капсулу почки мыши реципиента. Одна мышь-реципиент из группы БСА пала в день посадки очагов от послеоперационных осложнений.

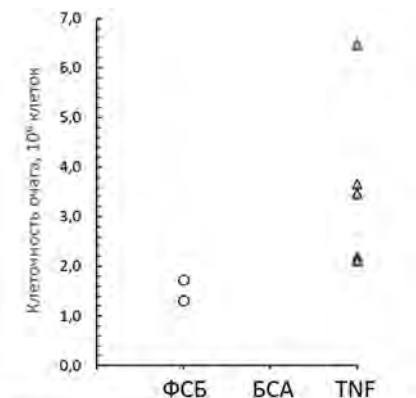


Рисунок. Размеры индивидуальных очагов кроветворения в экспериментальных группах. В группе, получавшей БСА, из шести удачно имплантированных фрагментов костного мозга сформировался только один очаг, размер которого был настолько мал, что достоверно оценить его не представлялось возможным

Через 42 дня после имплантации костного мозга оценивали наличие очага и его клеточность.

Результаты и обсуждение. В группах ФСБ и БСА (таблица) частота формирования очагов оказалась аномально низкой (25% и 16,7%, соответственно) и была существенно ниже частоты в группе TNF (62,5%). При введении мышам hTNF α наблюдалась тенденция к формированию очагов увеличенного размера по сравнению с контрольной группой мышей-реципиентов, которым вводили ФСБ (рисунок).

Заключение. TNF- α — ещё один фактор воспаления, вероятно опосредованно влияющий на функцию стромальных клеток-предшественниц костного мозга, в том числе МСК. Его предварительное введение мышам восстанавливает способность формировать такие очаги в организме мышей-реципиентов, которая без введения TNF α утрачивается или сильно снижается вследствие серийных заборов периферической крови.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00459, <https://rscf.ru/project/22-25-00459/>

Таблица. Результаты анализа очагов эктопического кроветворения

Группа	Очагов выросло/посажено	Клеточность очага, 10 ⁶ клеток
Контроль (ФСБ)	2/8	1,3
		1,7
БСА	1/6	N/A
TNF	5/8	3,5
		2,2
		2,1
		3,7
		6,5

Бигильдеев А. Е., Карпенко Д. В.

МЕЗЕНХИМНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА И ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Недавние исследования показали, что стволовые клетки регулируют не только адаптивное звено иммунной системы, но и врожденный иммунитет и являются участниками процесса инфицирования и избавления от инфекционных агентов. Примером могут служить мезенхимные стволовые клетки (МСК). Их значимость во взаимодействии с вирусами и в регуляции врожденного иммунитета длительное время недооценивалась, но появляется всё больше работ, в которых она признается.

Цель работы. Продемонстрировать роль мезенхимных стволовых/стромальных клеток во врожденном иммунитете.

Материалы и методы. Анализ научной литературы.

Результаты и обсуждение. Известно, что часть МСК *in vivo* — это перитциты, которые плотно контактируют с кровеносными сосудами, что делает МСК идеальными стражами на пути инфекции и одновременно мишенями для вирусов [1]. Показано, что МСК могут быть заражены различными представителями семейства *Herpesviridae*, вирусом птичьего гриппа H5N1, вирусом Зика и другими [2]. Эти резервуары сложно устранить иммунной системой, поскольку показано, что МСК костного мозга обладают иммунными привилегиями [3], что может являться частью иммунотолерантного микроокружения костного мозга [4, 5]. Таким образом, инфицирование МСК может способствовать длительным эффектам, создающим инфекционные осложнения, такие как реактивация вирусов у людей с ослабленным иммунитетом, в том числе у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, проходящими курсы таргетной или полихимиотерапии, индукционную и/или консолидирующую терапию в качестве предтрансплантационной подготовки перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), а также находящихся в агранулоцитозе

после ауто- или алло-ТГСК. Особенно важно учитывать возможность инфекции МСК, если в качестве источника трансплантата используются не мобилизованные CD34⁺ клетки, а костный мозг, а также в тех случаях, когда МСК, их потомки или их производные используются в целях профилактики реакции трансплантат против хозяина. Вместе с тем МСК играют важную роль в ответе на инфекцию. Показано, что экзосомы МСК из пуповины обладают выраженным противовирусным действием против вируса гепатита С. Они могут ингибировать репликацию вируса путем транспорта противовирусных экзосомальных микроРНК, включая miR-145, miR-221, miR-199a и let-7f, в клетки-мишени. Недавно было высказано предположение, что МСК обладают сильным антимикробным действием за счет экспрессии иммуномодулирующих факторов и секреции антимикробных пептидов и белков. Кроме того, есть сведения, что МСК обладают также противогрибковой активностью.

Литература

1. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-11093-2>
2. <https://doi.org/10.3390/ijms23148038>
3. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.993056>
4. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00179-8>
5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.01.017>

Заклучение. МСК костного мозга — активный участник врожденного иммунитета. Необходимо тестировать МСК на инфицированность вирусами перед их клиническим применением. МСК или их производные могут быть новой нестандартной терапевтической опцией при инфекциях различной природы.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-0459, <https://rscf.ru/project/22-25-00459/>

Бирюков М. Ю.¹, Логинов В. И.², Чистяков С. И.¹, Абрамов С. А.¹, Иевлев С. В.¹

СИСТЕМА РАЗВИТИЯ ДОБРОВОЛЬНОГО БЕЗВОЗМЕЗДНОГО ДОНОРСТВА КРОВИ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ГБУЗ НО «Нижегородский ОЦК», ²ГБУЗ НО «Нижегородский ОЦК», Институт клинической медицины ННГУ им. Н.И. Лобачевского

Введение. Развитие системы безвозмездного донорства крови и ее компонентов в Нижегородской области выстроено с акцентом на регулярное донорство и популяризацию здорового образа жизни.

Цель работы. Оценить соответствие развития системы безвозмездного донорства крови и ее компонентов в регионе лучшим российским практикам.

Материалы и методы. Изучены лучшие российские практики Службы крови в области развития системы безвозмездного донорства крови и ее компонентов за 2018–2023 гг. Оценили соответствие развития системы безвозмездного донорства крови и ее компонентов в Нижегородской области лучшим российским практикам.

Результаты обсуждения. Прием доноров в ГБУЗ НО «НОЦК», его филиалах и на выездных акциях осуществляется по предварительной записи при личном обращении в регистратуру, по телефону, через портал ЕПГУ и сайт «НОЦК», в соответствии с фактической ежедневной потребностью медицинских организаций в компонентах донорской крови. Ежегодно распоряжением правительства Нижегородской области устанавливаются контрольные показатели по комплектованию безвозмездных доноров для каждого из районов области и г.Нижегорода. На 2023 год эти показатели составляют 60 000 донаций. В городских и муниципальных округах утверждается план по развитию безвозмездного донорства в районе. Особое внимание в ГБУЗ НО «НОЦК» уделяется работе с добровольческими организациями и инициативными группами граждан в рамках в сфере пропаганды безвозмездного донорства крови: «Ты — молодой донор» г. Бор; первичная профсоюзная организация ННГУ им. Н.И. Лобачевского; Центр

карьеры ННГУ им. Н.И. Лобачевского; Молодые доноры Дзержинска (проект «Pro100Донор»); Молодежная организация «Молодежка ОНФ»; ВОД «Волонтеры-медики». В результате создана сеть постоянных безвозмездных доноров крови с наименьшим риском передачи гемотрансмиссивных инфекций. В ГБУЗ НО «НОЦК» действует 9 каналов коммуникации с донорами. Ежемесячно по всем каналам коммуникации поступает до 120 обращений от доноров крови и ее компонентов. В электронном виде 60% обращений поступает через онлайн-чат на сайте Центра. Создана телефонная «горячая линия» по вопросам донорства крови и ее компонентов. Ведутся госпаблики в социальных сетях «ВКонтакте», «Одноклассники» и мессенджере «Telegram». В целях развития системы интерактивной коммуникации с донорами в ГБУЗ НО «НОЦК» успешно реализован проект «Разговоры с донорами за чашкой чая». В рамках проекта нижегородцы могли задать вопросы о донорстве крови и ее компонентов опытному наставнику и получить поддержку в намерении оставаться и развиваться в донорском движении. На XV Всероссийском форуме Службы крови (12.10.2023 г. Москва) проект «Разговоры с донорами за чашкой чая» признан одним из лучших в России в области развития безвозмездного регулярного донорства крови и ее компонентов.

Заключение. Благодаря активной работе ГБУЗ НО «НОЦК», при поддержке администрации города и области, по популяризации донорства крови и её компонентов, организована и эффективно действует система пропаганды донорства, вследствие чего количество доноров, желающих сдать кровь или её компоненты, превышает потребность медицинских организаций в компонентах донорской крови.

Брагина А. С., Байбулатова А. Ф., Билалов Ф. С., Панова М. В., Машков О. И.

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ (ХМЛ) В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

ГБУЗ РМГЦ

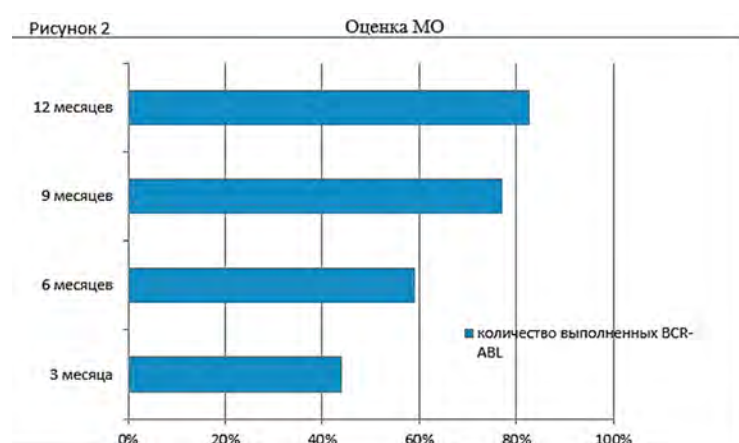
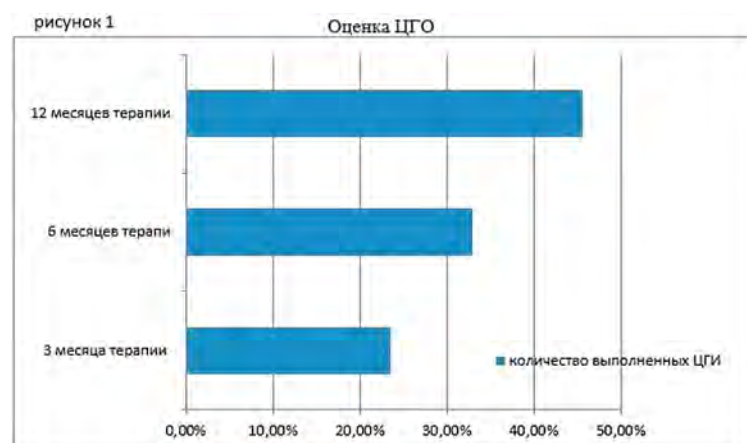
Введение. Для оценки эффективности терапии у пациентов с ХМЛ необходимо проводить своевременный мониторинг гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических показателей. Уровень минимальной остаточной болезни (МОБ) на разных сроках наблюдения позволяет прогнозировать дальнейшее течение заболевания. Достижение большого молекулярного ответа (БМО) и цитогенетического ответа (ЦГО) является благоприятным признаком длительной выживаемости без прогрессирования.

Цель работы. Оценить выполнение цитогенетических и молекулярно-генетических показателей у пациентов с ХМЛ при постановке диагноза и в течение первого года терапии.

Материалы и методы. Для анализа использовались данные 127 пациентов (68 мужчин и 59 женщин; возраст 18–85 лет, медиана 57 лет) с диагнозом ХМЛ. Периодичность мониторинга определялась Российскими клиническими рекомендациями по лечению ХМЛ от 2022 года.

Результаты и обсуждение. На момент постановки диагноза оценка риска по системам J.E. Sokal и ELTS определялась у 46% ($n=58$), все пациенты имели хроническую фазу. При постановке диагноза стандартное цитогенетическое исследование (ЦГИ) было выполнено у 67,7% пациентов ($n=86$), определение BCR-ABL у 86,6% ($n=110$). Количество выполненных молекулярных и цитогенетических исследований в течение первого года терапии представлено на рис. 1, 2. Наименьшее число ЦГИ и молекулярных исследований было выполнено в течение первых 6 месяцев терапии и увеличивалось к окончанию первого года. БМО достигнут у 82% пациентов, при этом только у 33% пациентов был зафиксирован в медицинской карте полный ЦГО.

Заключение. При постановке диагноза системы для оценки риска ХМЛ используются у меньшего количества пациентов, молекулярно-генетические и цитогенетические исследования проводятся у большинства пациентов. Оценка ответов в необходимые сроки



проводится у небольшого количества пациентов и увеличивается к 12 месяцам терапии. Обращает на себя внимание низкий процент выполненных ЦГИ на протяжении всего первого года терапии. Ведение

регистра пациентов с ХМЛ и увеличение доступности диагностических тестов в республике позволяет проводить своевременный мониторинг и обеспечивает своевременную смену терапии.

Буг Д. С., Кузнецов Ю. Н., Арзамасова В. И., Кудяшева О. В., Пирогова О. В., Абдулхаликова З. К., Измайлова Е. А., Бархатов И. М., Моисеев И. С., Кулагин А.Д.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ

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

Введение. Первично множественная опухоль (ПМО) — это наличие у пациента двух и более независимых злокачественных новообразований разных или одной систем. ПМО часто рассматривают в контексте потенциальной наследственной предрасположенности к онкологическим заболеваниям, однако в литературе генетическая характеристика таких пациентов представлена фрагментарно [Whitworth J. et.al, 2015].

Цель работы. Провести исследование мутационного статуса пациентов с ПМО кроветворной системы.

Материалы и методы. В исследование включено 5 пациентов с ПМО. Медиана возраста больных — 60 лет (58–68 лет), соотношение мужчин к женщинам 2:3. Пациент — диагноз: № 1 — острый лейкоз со смешанным фенотипом (ОЛСФ) и множественная миелома (ММ); № 2 — ММ и системный мастоцитоз (СМ); № 3 — ММ и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) СВ; № 4 — ММ, эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) с исходом в миелофиброз и меланому; № 5; бластная плазмочитоидная дендритоклеточная неоплазия (БПДКН) и хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ). Синхронное течение ПМО наблюдалось у трёх пациентов (пациенты № 2, 3 и 5). Для генетического исследования отбирались неселектированные N=4 и селектированные клетки костного мозга (CD3⁺; CD33⁺; CD138⁺) N=1. Библиотека для полноэкзомного секвенирования (ПЭС) приготовлена согласно инструкции производителя (КАРА HyperExome, Roche, Швейцария). Для биоинформатической обработки использовался пайплайн GATK, программы DeepVariant для поиска герминальных вариантов и Mutect2 для соматических. Варианты с аллельной нагрузкой 30–70% относились к гетерозиготным, 90–100% — к гомозиготным

[Slavin T.P. et al., 2019]. Для определения клинической значимости вариантов использовались критерии ACMG.

Результаты и обсуждение. По данным ПЭС у всех пациентов обнаружены мутации в генах, ассоциированных с онкологическими заболеваниями (таб.1), из них гетерозиготные варианты с патогенным и вероятно патогенным значениями выявлены у трёх: № 1 (FANCA), № 2 (BRCA1, ADA2 и CHEK2) и № 5 (TET2). Также у пациента № 1 выявлена вторая мутация в гене FANCA соматического характера (класс III). У четырёх пациентов обнаружены варианты неустановленного значения: № 2 (CHEK2 и PTCH1), № 3 (ADA2), № 4 (UBR5), № 5 (POLE и TET2). Таким образом, у пациентов № 3 и 5 имелись по два варианта мутаций в генах ADA2 и TET2 соответственно с разной клинической значимостью. Также у пациента № 5 выявлен соматический вариант мутации, ассоциированный с фенотипом в гене MPL1 (класс I). При секвенировании селектированных образцов у пациента № 4 в пробах CD38⁺ и CD138⁺ обнаружен неслучайный соматический вариант мутации в гене JAK2 (класс I). Изолированно в CD138⁺ клетках имелись еще 2 соматических варианта мутаций в онкогенах ASXL1 и EZH2 (класс III). Дополнительно во всех пробах обнаружена патогенная гетерозиготная мутация в гене AIRE, не имеющая отношения к фенотипу.

Заключение. Данные результаты продемонстрировали высокую генетическую гетерогенность среди пациентов с ПМО. Для достоверного определения влияния выявленных мутаций необходимо продолжить накопление генетических баз данных по пациентам с ПМО. Данное исследование может быть стать вспомогательным для дальнейших работ.

Таблица. Результаты ПЭС у пациентов с ПМО

№	Возраст	Пол	Диагноз	Ген	Вариант	Содержание в аллеле	Клиническая значимость	Ассоциация гена с онкологическим заболеванием
1	65 лет	Ж	ММ ОЛСФ	FANCA	c.G4199A	46,38%	ВП	Да
				NF1	c.G26A	10,70%	Класс III	Да
				FANCA	c.A914C	10,00%	Класс III	Да
2	58 лет	М	ММ СМ	CHEK2	c.T470C	52,08%	ВНЗ	Да
				PTCH1	c.2059_2060delinsTT	40,90%	ВНЗ	Да
3	60 лет	М	ММ ОМЛ	BRCA1	c.5125dupC	53,00%	П	Да
				CHEK2	c.A968C	55,00%	ВП	Да
				ADA2	c.G142T	47,00%	ВНЗ	Да
				ADA2	c.144delG	45,00%	П	Да
4	68 лет	Ж	ММ ЭТ Меланома	Проба CD3 ⁺				
				UBR5	c.T5954C	55,00%	ВНЗ	Да
				AIRE	c.C769T	45,98%	П	Нет
				Проба CD33 ⁺				
				AIRE	c.C769T	52,94%	П	Нет
				UBR5	c.T5954C	51,89%	ВНЗ	Да
				JAK2	c.G1849T	23,10%	Класс I	Да
				Проба CD138 ⁺				
				AIRE	c.C769T	63,00%	П	Нет
				UBR5	c.T5954C	55,26%	ВНЗ	Да
				JAK2	c.G1849T	50,72%	Класс I	Да
5	58 лет	Ж	БПДКН ХММЛ	ASXL1	c.C1894T	35,94%	Класс III	Да
				EZH2	c.268delG	36,30%	Класс III	Да
				POLE	c.G1883C	53,00%	ВНЗ	Да
				TET2	c.C3869T	50,00%	ВНЗ	Да
				MPL1	c.G1544T	38,00%	Класс I	Да
				TET2	c.G1882T	32,00%	ВП	Да
				ATRX	c.3509_3510 insCAGA	16,00%	Класс III	Да

ВНЗ — вариант неустановленного значения, ВП — вероятно патогенный вариант, П — патогенный вариант.

Бялик Т. Е.¹, Купрышина Н. А.², Палладина А. Д.², Парамонова Е. В.², Лунина С. Ю.², Ястребцева С. С.³, Бидерман Б. Б.⁴, Тумян Г. С.¹

ОЦЕНКА МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, ³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ⁴ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ⁵ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Отношение к клинической значимости статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) за последние десятилетия претерпело серьезные изменения, связанные с эволюцией противоопухолевого лечения от стандартных схем иммунохимиотерапии до таргетных препаратов. Достижение МОБ-негативного статуса является основной целью лечения и коррелирует с длительными сроками выживаемости без прогрессирования (ВБП) болезни. Кроме этого, МОБ статус используется для определения объема терапии и ее дальнейшей коррекции.

Цель работы. Оценить минимальную остаточную болезнь у пациентов с ХЛЛ, получавших различные варианты лечения.

Материалы и методы. Оценка МОБ проводилась у 50 больных с ХЛЛ, 30 получали стандартную иммунохимиотерапию (группа А: FCR — 8, FCG — 4, BR — 14, BG — 4) и 20 — таргетную терапию с фиксированной продолжительностью лечения (группа В: G-Ven-5, VR-5, Akalabr-Ven-5, Ibr-Ven-5). МОБ оценивалась методом 4-цветной проточной цитометрии согласно протоколу Rawstron, 2007. В группе А анализ производился через 3 месяца после окончания лечения, в группе В для пациентов, получавших Ven-R/G — после 6 циклов и через 3 месяца после окончания лечения, а для пациентов, получавших Ven + Acalabr/Ibr — после 9 циклов, сразу после завершения комбинированной терапии и через 3 месяца. Характеристика больных представлена в таблице.

Результаты и обсуждение. В группе А эффективность лечения высокая: ПР — 16 (53,3%), ЧР — 13 (43,3%), СЗ — 1 (3,3%). МОБ-позитивный статус (МОБ+) определялся у 20 (67%), отсутствие минимальной остаточной болезни (МОБ-) было у 10 (33%). Медиана длительности полученного ответа в группе с МОБ- составила 42,5 месяцев (от 26 до 84 мес.), у МОБ+ медиана была 19 месяцев (от 10 до 60 мес.). У пациентов, получавших таргетную терапию (группа В), результаты лечения оказались значительно выше: ПР 16 (80%), ЧР 4 (20%); у 17

(85%) достигнут МОБ-негативный статус, и у всех 20 пациентов сохраняется ремиссия заболевания при медиане наблюдения 22 месяца.

Заключение. В группе больных, получавших таргетные препараты, частота достижения МОБ-негативного статуса была выше по сравнению с группой больных, получавших иммунохимиотерапию, что коррелирует с выживаемостью без прогрессирования заболевания и может считаться целевой конечной точкой лечения. Для утверждения стандартов МОБ-ориентированной терапии необходимо накопление клинических данных, что, безусловно, является важным направлением дальнейших исследований.

Таблица. Характеристика больных

	Группа А 30 пациентов	Группа В 20 пациентов
Пол М/Ж (n, %)	20 (67%)/10 (34%)	7 (35%)/13 (65%)
Возраст (медиана, диапазон)	63 года (38–76)	55 лет (29–84)
Стадия (n, %)		
В	27 (90%)	13 (65%)
С	3 (10%)	7 (35%)
Первая линия терапии	28 (93%)	12 (60%)
Рецидив/рефрактерность	2 (7%)	8 (40%)
IGHV – статус (n, %)		
немутированный	24 (80%)	17 (85%)
мутированный	6 (20%)	3 (15%)
делеция 11q (n, %)	5 (17%)	7 (35%)
делеция 13q	3 (10%)	2 (10%)
мутация в гене NOTCH1	3 (10%)	2 (10%)
делеция 17p	–	5 (25%)
мутация TP53	–	3 (15%)
делеция 17p и мутация TP53	–	3 (15%)
Трисомия 12	–	1 (5%)
6q-	–	1 (5%)
Комплексные нарушения кариотипа	–	1 (5%)

Бялик Т. Е.¹, Палладина А. Д.², Кичигина М. Ю.², Коломейцев О. А.², Бидерман Б. В.³, Купрышина Н. А.², Тумян Г. С.²

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕНЕТОКЛАКСА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, ³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ⁴ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Возможности лечения больных хроническим лимфолейкозом значительно расширились с появлением схем на основе венетоклакса и позволили регистрировать длительные ремиссии с неопределяемой минимальной остаточной болезнью, как и для пациентов, ранее не получавших лечение, так и для больных с рефрактерной и рецидивирующей формой заболевания. Мы представляем результаты лечения 26 пациентов, получавших терапию на основе венетоклакса.

Цель работы. Оценить эффективность венетоклакса в сочетании с моноклональными антителами анти-CD20, а также в комбинации с ибрутинином.

Материалы и методы. Терапию на основе венетоклакса получали 26 пациентов с хроническим лимфолейкозом: 10 — венетоклакс + обинтузумаб (G-Ven), 7 — венетоклакс + ритуксимаб (VR), 9 пациентов — венетоклакс в сочетании с ибрутинином (IV). Комбинированную терапию (IV) получали пациенты с крайне неблагоприятным прогнозом: изолированной делецией 17p не было выявлено ни у одного пациента, у 1 пациента обнаружена делеция 17p в сочетании с делецией 11q, делецией 13q и мутацией гена NOTCH1, делеция 17p в сочетании с мутацией гена TP53 наблюдалась у 5 пациентов, у 2-х из них еще обнаруживалась и делеция гена NOTCH1. Сочетание наличия делеции 17p и мутации гена TP53, а также комплексные нарушения кариотипа было выявлено у 2-х пациентов, у 2-х пациентов обнаруживалась мутация гена TP53 без обнаружения делеции 17p: у 1 — в сочетании с комплексными нарушениями кариотипа и у 1 пациента — в сочетании с делецией 13q. У пациентки с поражением ЦНС по типу нейролейкемии, обнаружена мутация в гене

NOTCH1 и не обнаружено ни делеции 17p, ни мутации в гене TP53. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика больных

	Все пациенты (26)	Группа G-Ven 10 пациентов	Группа VR 7 пациентов	Группа IV 9 пациентов
Пол М/Ж (n, %)	9 (35%)/17 (65%)	3/7	2/5	4/5
Возраст (медиана, диапазон)	55 (29–84)	51 (41–63)	59 (51–84)	55 (29–75)
Стадия (n, %)				
В	18 (69%)	10	3	5
С	8 (31%)	-	4	4
Первая линия терапии	13 (50%)	6	2	5
Рецидив/рефрактерность	13 (50%)	4	5	4
IGHV – статус (n, %)				
немутированный	24 (92%)	9	6	9
мутированный	2 (8%)	1	1	-
делеция 11q (n, %)	7	2	3	1
делеция 13q				2
мутация в гене NOTCH1	5	2		3
делеция 17p	7	-	1	6
мутация TP53	7	-	-	7
делеция 17p и мутация TP53	5	-		5
Трисомия 12		-		-
6q-	1	-	1	-
Комплексные нарушения кариотипа	4	-	1	3
Комплексные нарушения кариотипа + мутация TP53	3	-		3
Поражение ЦНС	1	-	-	1

Результаты и обсуждение. Оценка эффекта проводилась после 6 циклов комбинированного лечения в группах VR и G-Ven и после 9,14, 24 циклов комбинированной терапии в группе IV. Положительный результат был получен у всех пациентов. Полностью курс лечения завершили 2 пациента в группе G-Ven и 2 — в группе IV. Длительность эффекта составляет от 1 до 22 месяцев. Результаты терапии представлены в таблице 2.

Заключение. Лечение на основе венетоклакса является высокоэффективным и позволяет достигнуть большого количества ремиссий с неопределяемой минимальной остаточной болезнью. Пациентам

с неблагоприятным прогнозом показана терапия на основе венетоклакса в сочетании с ингибиторами БТК.

Таблица 2. Результаты терапии

Эффективность	G-Ven	VR	IV
Полная ремиссия	4	5	5
Частичная ремиссия	3	2	2
Стабилизация	3	-	2
Отсутствие минимальной остаточной болезни при исследовании костного мозга	4 (40%)	5 (71%)	5 (55%)
Длительность эффекта, медиана (разброс)	3,5 месяца (1–12)	4 месяца (3–14)	8,9 месяцев (1–22)

Ванеева Е. В., Росин В. А., Дьяконов Д. А., Глубоковских Н. В.

ВЗАИМОСВЯЗЬ CD8⁺ Т-ЛИМФОЦИТОВ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ С ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) представляет собой агрессивную опухоль со множеством подтипов, отличающихся по клиническим, иммунофенотипическим и молекулярно-генетическим характеристикам. Важное значение в онкогенезе имеет окружающая микросреда, которая формируется в результате образования перекрестных связей между опухолевыми клетками и разными типами окружающих их кариоцитов. Среди последних ключевое значение имеют Т-клетки. Цитотоксические лимфоциты (CD3⁺/CD8⁺) являются основными эффекторами в формировании иммунного ответа. Они стимулируют апоптоз за счет гранзим-перфоринового механизма или влияют на гибель злокачественных клеток, взаимодействуя с мембранными рецепторами клеток-мишеней CD95. Встречаются сведения о прогностическом значении количественного содержания цитотоксических лимфоцитов микроокружения при различных солидных опухолях. Работы, посвященные ДВКЛ, немногочисленны, их результаты неоднозначны.

Цель работы. Оценить взаимосвязь CD8⁺ Т-лимфоцитов опухолевого микроокружения с выживаемостью больных ДВКЛ.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили биоптаты опухолевой ткани (парафиновые блоки), полученные от 124 пациентов (медиана возраста — 59 лет) с впервые установленным диагнозом ДВКЛ. Все больные получали химиотерапию по протоколу R-CHOP. Период наблюдения составил 63 месяца, летальный исход установлен у 48 (39%) обследованных. Определение относительного количества CD8⁺ Т-лимфоцитов в биопсийном материале проводили с помощью иммуногистохимического и морфометрического методов.

Прогностически значимое пороговое значение уровня CD8⁺-клеток вычисляли с применением ROC-анализа. Взаимосвязь относительного количества цитотоксических лимфоцитов с общей (ОВ) и беспрогрессивной (БПВ) выживаемостью пациентов ДВКЛ оценивали с помощью метода Каплана — Мейера (log-rank test) и регрессионного анализа Кокса.

Результаты и обсуждение. Установлен пороговый уровень CD8⁺-клеток в биопсийном материале — 13%. Соответственно ему, всех обследованных разделили на группы с высоким (надпороговым, >13%) и низким (подпороговым, ≤13%) содержанием лимфоцитов. Установлено, что 5-летняя ОВ в группе больных с надпороговым уровнем CD8⁺-лимфоцитов соответствовала 78,3% (медиана не достигнута) против 45,3% (медиана 40 мес.) у пациентов с подпороговым их количеством ($p=0,001$). Низкий процент цитотоксических лимфоцитов в биоптатах ассоциировался с высоким риском развития летального исхода ($p=0,001$; $OR=3,2$; 95% ДИ=1,69–6,07). Значение 5-летней БПВ в случаях с высоким содержанием CD8⁺ Т-клеток соответствовало 60% (медиана не достигнута) по отношению к 45,3% — при низком числе лимфоцитов (медиана 39 мес.; $p=0,036$). Риск рецидива и/или рефрактерности к терапии у больных с подпороговым уровнем CD8⁺ был в 1,7 раза выше, чем у обследованных с более высоким их содержанием ($OR=1,7$; 95% ДИ=1,02–2,91).

Заключение. Относительное количество CD8⁺-лимфоцитов опухолевого микроокружения менее/равно 13% ассоциировано с низкой ОВ и БПВ пациентов ДВКЛ, получавших лечение по протоколу R-CHOP.

Варданян Р. В., Чуксина Ю. Ю., Митина Т. А.

РОЛЬ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В РАЗВИТИИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

ГБУЗ МО МОНИКИ

Введение. Первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН) — независимое развитие двух и более неоплазий одновременно или через определенный промежуток времени. Частота первично-множественных злокачественных неоплазий в мире, в зависимости от конкретной нозологии, колеблется в пределах от 2,4 до 17%. В России частота ПМЗН находится в диапазоне от 7 до 9%. Несмотря на интерес к проблеме ПМЗН, патогенез этого каскадного процесса не изучен. В этой связи, крайне важным является исследование функции звеньев противоопухолевого иммунитета человека. На текущий период времени в литературе имеется крайне мало данных, касающихся этой проблемы в аспекте именно ПМЗН. По данным литературы, Т-регуляторные клетки (CD4⁺CD25⁺hiCD127⁻) играют стратегическую роль в поддержании иммунного гомеостаза. Их функции тесно связаны с развитием широкого спектра патологий, включающие аутоиммунные заболевания и развитие злокачественных новообразований.

Цель работы. Определить клинико-прогностическое значение показателей адаптивного Т-клеточного звена иммунитета при ПМЗН у онкогематологических пациентов.

Материалы и методы. В настоящем проспективном когортном исследовании пациенты разделены на 2 группы: 1 группа — пациенты

с ПМЗН (сочетание 2-х и более новообразований солидных опухолей и неоплазии гемопоэтической и лимфоидной ткани (ХЛЛ)) и 2 группа сравнения — пациенты с ХЛЛ без наличия иных солидных новообразований. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. В исследование включены 22 пациента с верифицированным диагнозом ХЛЛ: первая группа состояла из 10 пациентов с зафиксированным рецидивом хронического лимфолейкоза в сочетании с ПМЗН, у второй группы из 12 пациентов зафиксирован рецидив ХЛЛ без наличия иных солидных неоплазий.

Результаты и обсуждение. При сочетании у пациентов рецидивирующего ХЛЛ с наличием ПМЗН выявлено существенное ($p<0,001$) снижение содержания популяции Т-лимфоцитов (CD3⁺) за счет выраженного снижения как хелперной (CD4⁺) ($p<0,001$), так и цитотоксической субпопуляций (CD8⁺) ($p<0,001$) лимфоцитов, резкое снижение содержания натуральных киллерных клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), по сравнению с группой пациентов, имеющих рецидив ХЛЛ без ПМЗН. Данные нарушения системы клеточного иммунитета в обеих сравниваемых группах пациентов выражены в еще более значительной степени по сравнению с группой практически здоровых лиц. Отмечено, что содержание 2-х популяций Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4⁺CD25⁺hiCD127⁻ и CD3⁺CD8⁺CD28⁻ в обеих

группах пациентов существенно ($p < 0,05$; $p < 0,001$ соответственно) выше, чем в референсной группе.

Заключение. Наличие ПМЗН у пациентов с рецидивом ХЛЛ значительно усугубляет выраженные нарушения Т-/NK-клеточного иммунитета, характерные для пациентов с изолированным ХЛЛ.

Уровень Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4⁺CD25^{hi}CD127⁻ при рецидиве ХЛЛ существенно увеличен по сравнению с нормальными значениями в обеих сравниваемых группах пациентов, но наличие ПМЗН у пациентов с рецидивом ХЛЛ значительно не влияет на его количественные значения.

Васильев С. А.¹, Белинин Г. Ю.², Горгидзе Л. А.¹, Ефремов Е. Е.¹, Гурия Г. Т.¹, Узлова С. Г.¹, Моисеева Т. Н.¹, Зозуля Н. И.¹, Соколова М. А.¹, Кохно А. В.¹

ЛЕЧЕНИЕ ТРОФИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ КОЖИ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО АУТОЛОГИЧНЫЙ ФИБРОНЕКТИН И ТРОМБОЦИТЫ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»

Введение. Фибронектин — белок внеклеточного матрикса, который определяет клеточную адгезию, распространение, миграцию, пролиферацию и апоптоз, и подразделяется на 2 формы — растворимую в плазме крови и клеточную нерастворимую, которая является основным компонентом внеклеточного матрикса. Выраженная репаративная активность плазменного фибронектина доказана и в настоящее время не подвергается сомнению: плазменный фибронектин участвует процессах репарации и заживления поврежденных тканей, способствует заживлению трофических язв и ран кожных покровов, роговицы, языка и разрастанию периферических нервов. Тромбоциты содержат в своем составе множество ростовых факторов, которые стимулируют регенеративные процессы и репарацию сосудистых и тканевых повреждений.

Цель работы. Разработка способа получения препарата аутологичного фибронектина, содержащего тромбоциты, из обогащенной тромбоцитами плазмы крови пациента и оценка эффективности этого препарата в лечении трофических поражений кожи.

Материалы и методы. Способы получения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы: а) аппаратный — на аппарате автоматического донорского плазмафереза PCS2 Haemonetics (Haemonetics Corporation, США), протокол PRP; б) центрифужный — на рефрижераторной центрифуге Roto Silenta RP 3100 (Helling, Германия) с использованием сдвоенных пластиковых контейнеров «Гемасин 500/450» («Синтез», Россия). Полученную такими способами обогащенную тромбоцитами аутоплазму пациента гепаринизировали (15000–20000 ЕД/л) и инкубировали при +4°C в течение 18–20 ч. Осадок отделяли от супернатанта

центрифугированием (4000g, 10 мин при температуре +4°C) растворяли в 50–70 мл 7% раствора натрия гидрокарбоната. Полученный препарат содержал 1,5–1,8 мг/мл аутофибронекина и тромбоциты исходной плазмы пациента. В дальнейшем 3 раза в день препарат наносили тонким слоем на трофический дефект кожи, предварительно обработанный 3% раствором перекиси водорода. Предлагаемым способом пролечено 86 пациентов (37 мужчин и 49 женщин в возрасте от 23 до 89 лет) с трофическими дефектами кожных покровов различной этиологии: трофические язвы на фоне тяжелого сахарного диабета, варикозная болезнь вен нижних конечностей, язвенно-некротический васкулит при криоглобулинемиях; пролежни и незаживающие раны у больных с поражением центральной нервной системы.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного лечения у всех больных наблюдался положительный клинический эффект, заключающийся в быстром очищении язвенной поверхности от фибрино-некротических масс, появлении и росте грануляций, ведущих к заживлению трофического кожного дефекта. Полное заживление трофических язв наблюдалось у 81 (94,2%) пациента. Ни у одного пациента не было отмечено местных аллергических реакций и реакций непереносимости, а также усиления болей в области поражения кожи. Рецидивов в течение 1–2 лет после заживления не было.

Заключение. Учитывая имеющиеся экспериментальные и клинические данные, мы разработали способ получения и исследовали клиническую эффективность препарата аутокрови больных для оценки стимулирующих возможностей аутофибронекина, полученного в комбинации с аутотромбоцитами.

Васильев С. А.¹, Горгидзе Л. А.¹, Моисеева Т. Н.¹, Соколова М. А.¹, Кохно А. В.¹, Зозуля Н. И.¹, Белинин Г. Ю.²

ПРИМЕНЕНИЕ КРИОАФЕРЕЗА С ГЕПАРИНОКРИОФРАКЦИОНИРОВАНИЕМ ПЛАЗМЕННЫХ БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»

Введение. Антифосфолипидный синдром (АФС) — это аутоиммунная патология, связанная с выработкой аутоантител к фосфолипидам клеточных мембран, сопровождающаяся развитием гиперкоагуляционного синдрома. Клинически эта патология чаще всего проявляется рецидивирующими тромбозами различной локализации, а у женщин еще и невынашиванием беременности. Лабораторно определяется повышенный уровень волчаночного антикоагулянта (ВА), удлинение АЧТВ, повышение D-димера; повышение антител к кардиолипину IgG, IgM, антител к бета-2-гликопротеину-1 IgG, IgM. Одним из решающих этапов в тактике лечения заболеваний, сопровождающихся развитием АФС, является элиминация циркулирующих и фиксированных иммунных комплексов, а также улучшение микроциркуляции, что позволяет добиться быстрого и значительного регресса клинической симптоматики.

Цель работы. Оценить эффективность разработанной нами методики криоафереза с гепаринокриофракционированием плазменных белков, позволяющей избирательно удалять патологические иммунные и макромолекулярные комплексы из циркуляции и использовать очищенную аутоплазму для плазмозамещения, в лечении больных с АФС.

Материалы и методы. Методика криоафереза была нами разработана и защищена авторским свидетельством № 1786706 от 08.09.1992. Больному проводится процедура плазмафереза удаленная плазма

гепаринизируется (5000 ЕД/л), замораживается при –20°C и центрифугируется (4500 g, 40–45 мин), осадок, содержащий макромолекулярные белковые комплексы, отделяется, а супернатант используется в качестве плазмозамещения. Данная методика применялась в лечении 46 пациентов (38 женщин и 8 мужчин) с различной патологией, сопровождающейся развитием АФС: 35 — первичный АФС с невынашиванием беременности на фоне гетерозиготной тромбофилии; 11 — вторичный АФС (миелопролиферативные заболевания, ревматическая патология и др.). У всех пациентов проводился лабораторный контроль коагулологических показателей до и после проведения 3–5 процедур криоафереза.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов отмечалась существенная положительная динамика: достоверное ($P < 0,001$) снижение уровня ВА (с 45,6 — 4,1 сек до 27,8 — 2,4 сек); нормализация АЧТВ и D-димера; снижение антител к кардиолипину IgG, IgM, антител к бета-2-гликопротеину-1 IgG, IgM; регрессия клинических проявлений заболевания: исчезновение сетчатого ливедо, реканализация венозных тромбозов, снижение частоты транзиторных ишемических атак. При динамическом наблюдении пролеченных пациентов в течение 1,5–2 лет не было отмечено рецидивов как венозных, так и артериальных тромбозов, нарушений мозгового кровообращения; 32 женщины детородного возраста после проведения курса процедур криоафереза смогли забеременеть и успешно родоразрешиться.

Заключение. Разработанная нами методика криоафереза с гепаринкриофракционированием плазменных белков и обратным введением очищенной аутоплазмы показала высокую эффективность в лечении больных с АФС, позволяет подавить патологическую

секрецию аутоантител к фосфолипидам и процесс образования макромолекулярных белковых комплексов и добиться значительного регресса клинико-лабораторных проявлений антифосфолипидного синдрома.

Васильев С.А., Моисеева Т. Н., Соколова М. А., Зозуля Н. И., Кохно А. В., Горгидзе Л. А.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ-АССОЦИАЦИЯ С ПОЛИМОРФИЗМАМИ (МУТАЦИЯМИ) ГЕНОВ МТГФР, ДЕФИЦИТОМ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И В₁₂-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гомоцистеин является серосодержащей аминокислотой, которая не участвует в продукции белковых структур. Биохимически гомоцистеин может переходить в цистеин и в метионин. В трансформации гомоцистеина непосредственно участвуют гены фермента МТГФР и витамины группы В: В₁₂ (цианокобаламин), В₆ (пиридоксин), В₉ (фолиевая кислота). Перечисленные витамины не являются факторами тромбогенности, однако снижение метаболизма гомоцистеина, превращающее к гипергомоцистеинемии, является тромбогенным и опасным. Нормальная концентрация гомоцистеина в крови у мужчин и женщин составляет 5,0–12,0 мкмоль/л. Известно, что гипергомоцистеинемия развивается у пациентов с полиморфизмами мутаций МТГФР677, МТГФР 1298, МТРР и МТР. Нарушение деградации гомоцистеина в крови особенно ассоциируется с одновременным нарушением различных генов фолатного цикла, которые совместно вызывают снижение метаболизма гомоцистеина. Негативное влияние на метаболизм гомоцистеина могут оказывать витамины фолатного цикла, особенно при их множественном сочетании — В₆, В₁₂, В₉. В клиническом отношении исследование гомоцистеина является обязательным при типировании у больных с тромбозами вариантов тромбофилий.

Цель работы. Оценка сочетанных причин развития выраженной гипергомоцистеинемии у пациентки с полиморфизмами мутаций генов фолатного цикла, снижением фолиевой кислоты и с выраженной В₁₂-дефицитной анемией.

Материалы и методы. Пациентка Б.О.И. 43 лет, обратилась в ФГБУ НМИЦ гематологии в связи с выраженным анемическим синдромом. В 12-дефицитная анемия была диагностирована в 2012 г.

на фоне атрофического гастрита. Повторно консультирована в ФГБУ НМИЦ гематологии в 2016 и 2017 гг.

Результаты и обсуждение. Рекомендована и реализована терапия витамином В₁₂, на фоне которой полностью нивелирован анемический синдром и достигнута нормализация гемограммы. Рекомендована пожизненная терапия витамином В₁₂, которую пациентка не проводила. В 2023 г. вновь выявлена анемия макроцитарного характера (гемоглобин 84 г/л). При обследовании установлен сочетанный дефицит витамина В₁₂, сывороточного железа и фолиевой кислоты. Начата терапия витамином В₁₂ и фолиевой кислотой с хорошим ответом гемограммы. Исследования коагулограммы выявили признаки гиперкоагуляционного синдрома с повышением Д-димера до 1000 нг/мл, дополнительное исследование выявило резкое повышение в крови гомоцистеина — более 50 мкмоль/л, исследование полиморфизмов генов фолатного цикла обнаружило гетерозиготные мутации в генах МТГФР677 и МТГФР 1298. Представленное наблюдение демонстрирует выраженное повышение гомоцистеина в крови пациентки с гетерозиготными полиморфизмами генов МТГФР677 и МТГФР1298, что, однако, не объясняет степень выраженности гипергомоцистеинемии. Мы полагаем, что резкое повышение гомоцистеина в крови пациентки обусловлено сочетанием мутаций генов фолатного цикла с резким дефицитом витамина В₁₂ и дефицитом фолиевой кислоты.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что у больных с В₁₂-дефицитной анемией и тромбогенными рисками является целесообразным исследование мутаций генов фолатного цикла, уровня витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Довыденко М. В., Королева О. М., Караваева О. С., Дубняк Д. С., Попова Н. Н., Конова З. В., Масликова У. В., Омарова Ф. А., Кольгаева Э. И., Миронова Д. А., Карасева Л. А., Сайдуллаева И. С., Паровичникова Е. Н.

ТЕРАПИЯ СТЕРОИД-РЕФРАКТЕРНОЙ ОСТРОЙ РТПХ С ПОМОЩЬЮ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ МОНОНУКЛЕАРОВ, ПОДВЕРЖЕННЫХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМУ ФОТООБЛУЧЕНИЮ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Острая реакция трансплантат против хозяина (оРТПХ) резистентная к глюкокортикоидами ГКС остается одним из наиболее грозных осложнений, существенно ухудшающая результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК). В качестве одного из основных подходов терапии является экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ). Нами предложено использование криоконсервированных моноклеаров, подверженных экстракорпоральному фотооблучению (крио-ЭКФ) (Патент на изобретение № 2743816 от 26.02.2021 г.).

Цель работы. Оценка эффективности терапии оРТПХ, резистентной к ГКС с использованием крио-ЭКФ в ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России.

Материалы и методы. В исследование включено 16 пациентов с ГКС-резистентной оРТПХ, всем им проводили сеансы крио-ЭКФ. В группу исторического контроля вошло 17 пациентов с оРТПХ, которым проводили стандартные процедуры ЭКФ. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Результаты и обсуждение. Общий ответ составил 76,5%

при стандартных процедурах ЭКФ, 68,75% при выполнении крио-ЭКФ. Медиана времени до достижения общего ответа в группе ЭКФ составила 27 дней, а в группе крио-ЭКФ 17 дней. Мы проанализировали частоту достижения общего ответа к 14 и 28 дню в этих группах (табл. 2). Пациенты, получавшие крио-ЭКФ к 14 дню терапии более чем в 2 раза чаще достигали общего ответа. При оценке орган-специфического ответа наилучший результат терапии достигнут при поражении кожи, но и при вовлечении кишечника и печени получен процент удовлетворительного ответа см. рис.

Заключение. Экстракорпоральный фотоферез эффективный и малотоксичный метод лечения РТПХ. По нашим данным общий ответ составил

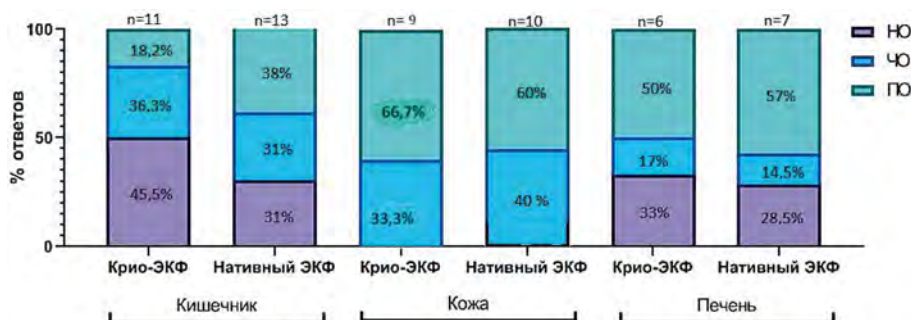


Рис. Ответ на терапию ЭКФ/крио-ЭКФ в зависимости от органа поражения.

Таблица 1. Характеристика больных

Параметр	ЭКФ (n=17), 2017–2019	Крио-ЭКФ (n=16), 2019–2023
Диагноз	ОМЛ	5
	ОЛЛ	3
	МДС/МПЗ	5
	Другие	5
Вид ТГСК	ММУД/MUD	2/8
	MRD/Haplo	7/-
ЭКФ или Крио-ЭКФ как линия терапии	2	1
	3	7
	4 и более	9
Степень оРТПХ	2	2
	3	13
	4	2
Пораженный орган	Кишечник,	13 (76,5%)
	Печень	7 (41,2%)
	Кожа	10 (58,8%)

76,5% при стандартных процедурах ЭКФ, 68,75% при выполнении крио-ЭКФ. Процедуры крио-ЭКФ показали высокую эффективность, в первую очередь у пациентов, у которых они используется как вторая линия терапии, что может позволить уменьшить количество линий терапии, улучшить качество жизни и уменьшить летальность, связанную с проведением иммуносупрессивной терапии.

Таблица 2. Достижение ответа к 14 и 28 дню терапии в зависимости от проведения процедур ЭКФ или крио-ЭКФ

	Общий ответ на терапию к 14 дню	Общий ответ на терапию к 28 дню
ЭКФ	11,8%	47,1%
Крио-ЭКФ	37,5%	62,5%
p	0,22	0,73

Васильева В. А., Караваева О. С., Омарова Ф. А., Масликова У. В., Кольгаев Э. И., Покровская О. С., Гапонова Т. В., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

СТРУКТУРА МЕДИЦИНСКИХ ОТВОДОВ У НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Несмотря на увеличение трансплантаций от гаплоидентичных доноров в структуре трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), доля алло-ТГСК от неродственных доноров остается существенной. Нами выполнен анализ несостоявшихся донаций у неродственных доноров центра заготовки (ЦЗ) ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Цель работы. Показать структуру медицинских отводов у российских неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), выявленных при обследовании перед донацией сотрудниками ЦЗ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы. Проанализированы причины медицинских отводов у неродственных доноров, запросы на активацию которых были получены в ЦЗ с января 2020 г. по ноябрь 2023 г.

Результаты и обсуждение. С января 2020 г. по ноябрь 2023 г. в ЦЗ было направлено 154 запроса на активацию и заготовку ГСК у доноров (139 запрос на доноров из рекрутингового центра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 15 — из других рекрутинговых центров). В 38 (24,7%) случаях донация не состоялась, из них 17 (44,7%) донаций ГСК не состоялось по причине отмены со стороны трансплантационного центра (рецидив или смерть пациента,

выбор другого донора и т.д.), в 10 (26,3%) случаях — в связи с отказом донора. У 11 (29%) доноров были выявлены медицинские противопоказания в процессе дообследования перед донацией. Наиболее частым отводом по медицинским показаниям было выявление гемотрансмиссивных инфекций — 6 (54,5%), у двух доноров был выявлен волчаночный антикоагулянт — 2 (18,2%), у одного (9,1%) — подозрение на хроническое миелопролиферативное заболевание, у одного (9,1%) — анемия средней степени тяжести и подозрение на злокачественное новообразование желудка, и у еще одного (9,1%) донора подозрение на боррелиоз.

Заключение. По нашим данным у 7,1% доноров, которые прошли подтверждающее типирование, были выявлены медицинские противопоказания к донации ГСК после проведенного медицинского обследования. Наиболее частым было обнаружение гемотрансмиссивных инфекций — 54,5%, выявление волчаночного антикоагулянта в 16,7% случаев. В связи с этим представляется необходимым обследования доноров на наличие гемотрансмиссивных инфекций перед проведением подтверждающего типирования, что позволит сократить затраты на дальнейшее обследование и транспортные расходы донора.

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

ОСОБЕННОСТИ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНА *FLT3* ПРИ ОСТРОМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНОМ ЛЕЙКОЗЕ

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

Введение. Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) является специфическим подтипом острого миелоидного лейкоза, характеризующимся пролиферацией в костном мозге лейкемических клеток, имеющих морфологические характеристики атипичных промиелоцитов. Клиническое течение ОПЛ характеризуется благоприятным прогнозом общей выживаемости при условии включения в программы химиотерапии полностью транс-ретиноевой кислоты (АТРА). Транслокация t(15;17), выявляемая в большинстве случаев ОПЛ, обуславливает высокую химиочувствительность опухолевых клеток к АТРА. Однако появляются данные о генетической гетерогенности ОПЛ, что может обуславливать влияние на результаты лечения.

Цель работы. Определить особенности мутационного профиля гена *FLT3* у взрослых пациентов с ОПЛ.

Материалы и методы. В анализ включен 31 больной с верифицированным диагнозом ОПЛ в возрасте от 18 до 70 лет, диагностику и лечение которым осуществлялось в Свердловском областном гематологическом центре. Средний возраст пациентов составил 47,3 лет. На этапе диагностики ОПЛ выполняли цитологическое и цитохимическое исследование аспирата костного мозга, иммунофенотипирование,

цитогенетический анализ, детекцию транскриптов химерных генов *PML-RARA*, *BCRABL*, *CBFB-MYH11*, *AML1-ETO*, *MLL-MLLT3* ПЦР-методом, а также мутаций в гене *FLT3* методами фрагментного анализа и секвенирования.

Результаты и обсуждение. Большинство больных исследуемой группы были зрелого (n=13) и молодого (n=12) возраста. В шести случаях ОПЛ диагностирован у пожилых пациентов в возрасте от 60 до 70 лет. При цитогенетическом исследовании в 10 случаях (32,2%) выявлен нормальный кариотип, в 13 (41,9%) — изолированная t(15;17), по 1 случаю (3,2%) — t(15;17) в сочетании с прочими хромосомными aberrациями (inv(11), -20; inv(9); +8; +9), а также t(9;17). При этом в последнем образце определялись транскрипты химерного гена *PML-RARA bcr3* методом ПЦР, уровень относительной экспрессии составил 0,05%). Неуточненный цитогенетический вариант вследствие отсутствия метафазных пластинок в исследуемых препаратах установлен в трех наблюдениях (9,7%). В 9 пробах (29,0%) выявлены мутации в гене *FLT3*, из них 7 (22,5%) — внутренние tandemные дупликации (ITD), 2 — точечные мутации тирозинкиназного домена (6,5%). Наиболее

часто они обнаруживались при наличии t(15;17) с дополнительными аномалиями хромосом (4/4), t(9;17) (1/1), а также при изолированной t(15;17) (4/13). Средний уровень аллельной нагрузки *FLT3* ITD составил 0,39 (диапазон от 0,13 до 0,76). При лечении больных ОПЛ М1 при отсутствии медицинских противопоказаний использовали схемы, включавшие ATRA и антрациклиновый антибиотик (AIDA, ATRA+7+3). Стойкая клинко-гематологическая ремиссия была достигнута в 20 наблюдении (64,5%). В 11 случаях (35,5%)

фиксируются летальные исходы на этапе индукции-консолидации ремиссии, от рецидивов и интеркуррентных заболеваний (в т.ч. COVID-19 — у 3 пациентов, 9,7%).

Заключение. Таким образом, ОПЛ является генетически гетерогенным подтипом острого миелоидного лейкоза, выявляющимся преимущественно у лиц молодого и зрелого возраста и характеризующимся наличием дополнительных и неканонических хромосомных aberrаций в сочетании с мутациями гена *FLT3* у 16,1% пациентов.

Витрищак А. А.¹, Владовская М. Д.¹, Шапорова Н. Л.², Кулагин А. Д.¹

К ВОПРОСУ О ПОДГОТОВКЕ СПЕЦИАЛИСТОВ ГЕМАТОЛОГОВ В СЗФО

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. Роль образовательного процесса в подготовке кадрового резерва остается важнейшей в сфере повышения качества организации медицинской помощи по профилю «гематология».

Цель работы. Оценить возможности и эффективность подготовки специалистов по профилю «гематология» в СЗФО.

Материалы и методы. На основании открытых данных и опыта работы кафедры ГТиТ с курсом детской онкологии им. проф. Б.В. Афанасьева проведен анализ возможностей подготовки специалистов гематологов в СЗФО.

Результаты и обсуждение. В регионах СЗФО сохраняется кадровый дефицит среди врачей гематологов, в связи с чем вопросы их качественной подготовки представляют особый интерес. Обучение врачей гематологов проводится по программам высшего образования (уровень подготовки кадров высшей квалификации) программам ординатуры или программам дополнительного профессионального образования, программам профессиональной переподготовки (ПП) по специальности «Гематология». В СЗФО обучение врачей по специальности «гематология» проводится в 7 учебных заведениях. Программы ординатуры реализуются в 4 федеральных университетах Минздрава России, одном НИИ ФМБА и одном НМИЦ, все учреждения находятся в Санкт-Петербурге. Программы ПП реализуются 4 федеральных университетах МЗ, один из которых находится в Архангельске, остальные — в СПб. Ежегодно выделяются средства федерального бюджета для обучения до 25 человек в ординатуре по специальности «гематология» в образовательных учреждениях СЗФО, около 50% их них обучаются по целевым

направлениям. Следует отметить, что современной неблагоприятной тенденцией стало поступление в ординатуру случайных немотивированных кандидатов с высоким риском отказа от обучения при первом понимании специфики и сложности выбранной специальности. Обучение по программам ПП проводится за счет ассигнований федерального бюджета и с полным возмещением затрат на обучение. За счет средств федерального бюджета обучается до 20 специалистов за календарный год. Остаются актуальными проблемы качества подготовки врачей гематологов, так как наблюдается разрыв между освоенными теоретическими знаниями, практическими навыками и условиями клинической практики в Регионе, имеет место низкая информированность о порядке маршрутизации пациентов с гематологическими заболеваниями в каждом конкретном регионе. Выпускники образовательных программ не всегда в полной мере владеют современными принципами и методами лабораторной диагностики.

Заключение. В СЗФО имеются достаточные возможности для подготовки специалистов гематологов. Для устранения кадрового дефицита в гематологической службе необходимо формировать акцент на целевую форму подготовки и должную профессиональную ориентацию кандидатов для поступления в ординатуру. Наряду с другими механизмами мотивации, требуется повышать возможности профессиональной реализации специалиста. В образовательном процессе требуется усилить междисциплинарный компонент, включая интеграцию в образовательные программы учебных разделов по лабораторной диагностике.

Владовская М. Д.¹, Витрищак А. А.¹, Лазарева О. В.², Малолеткина Е. С.², Комаров Ю.И.³, Назарова Е. А.³, Туманова Ю. И.³, Алексеев С. М.⁴, Дунаев Ю. А.⁵, Кобиясов В. А.⁶, Мейке Г. А.⁷, Мясников А. А.⁸, Новицкий А. В.⁹, Новоселов К. П.¹⁰, Пройдаков А. В.¹¹, Фролова М. В.¹², Чупракова А. С.¹³, Кулагин А. Д.¹, Паровичникова Е. Н.²

ПРОБЛЕМЫ УЧЕТА ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

¹ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ³НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, ⁴Ленинградская областная клиническая больница, ⁵Архангельская областная клиническая больница, ⁶Псковская областная клиническая больница, ⁷Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Боянди, ⁸Республиканская больница им. В.А.Баранова, ⁹СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», ¹⁰Новгородская областная клиническая больница, ¹¹Коми республиканский онкологический диспансер, ¹²Областная клиническая больница № 1 г. Вологда, ¹³ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница»

Введение. Повышение эффективности и качества регистрации и учета пациентов с заболеваниями крови является ключевой составляющей развития гематологической службы в Российской Федерации. В 2022 году внедрена новая статистическая форма 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях», что позволило увеличить количество нозологий, подлежащих учету, а также уточнить некоторые нозологические группы.

Цель работы. Охарактеризовать проблемы учета пациентов с заболеваниями системы крови в субъектах РФ СЗФО.

Материалы и методы. Обследование гематологической службы субъектов РФ на территории СЗФО выполнялось в рамках выездных мероприятий НМИЦ гематологии под руководством главного специалиста гематолога МЗ РФ и деятельности главного специалиста гематолога МЗ РФ в СЗФО. По результатам сформированы соответствующие отчеты. Статистические сведения были получены из официальных открытых источников государственной статистики и ежегодного справочника «Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году» А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. Сведения обновленной формы 7 предоставлены Популяционным

раковым регистром НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Также использованы годовые отчеты главных внештатных специалистов гематологов субъектов РФ СЗФО.

Результаты и обсуждение. Механизмы учета ЗСК в субъектах не стандартизованы. Численность населения СЗФО в 2022 году составила 13,9 млн чел. По данным т.2000 формы 7 в СЗФО в 2022 году было зарегистрировано 3089 случаев ЗНО системы крови. До 3% не были учтены в указанных группах несмотря на то, что в группу попали, как острые миелоидные лейкозы, так и МДС/МПН. По данным таблицы 2100 формы 7 в СЗФО состоит на диспансерном учете на конец 2022 года 26866 пациентов с ЗСК. 65% пациентов с С81–96 состоит на учете 5 и более лет (таблица 1). Распространенность злокачественных лимфом в СЗФО составила 114/100 тыс. населения, лейкозов — 67,1/100 тыс.населения. Заболевания системы крови не злокачественной природы врач-гематолог учитывает в форме журналов посещения/госпитализации, картотек, списков и электронных таблиц. Существует гипотетическая возможность получать сведения о пролеченных пациентах из МИС МО, а также руководство субъекта может получать информацию из региональной МИС, ТФОМС

о количестве пациентов, получавших лечение с заболеваниями системы крови в течение года.

Заключение. Механизмы учета пациентов с ЗСК требуют усовершенствования. Необходима доработка формы 7 для учета ЗНО у пациентов с ЗСК, а также уточнение и стандартизация в подходах к учету трансформации в острый лейкоз при МДС/МПН. Необходимо

обеспечить возможность доступа ГВС и ракового регистра к различным источникам электронного оборота информации о пациенте с ЗСК, а также развивать отдельную систему регистрации и аналитики для гематологических больных. Требуют усовершенствования подходы снятия с учета в связи с летальным исходом и переездом пациента в другой субъект РФ.

Таблица. Состоит на диспансерном учете на конец 2022 года (26 866 пациентов) / Состоит на учете 5 лет и более. Ф. 7. Таблица 2100

Нозология	Лимфомы С81-С86, С88, С90, С96		Лейкозы С91-95		Истинная полицитемия D45		МДС D46		Другие D47	
Субъект	Состоит на учете на конец года	в т.ч. 5 лет и более	Состоит на учете на конец года	в т.ч. 5 лет и более	Состоит на учете на конец года	в т.ч. 5 лет и более	Состоит на учете на конец года	в т.ч. 5 лет и более	Состоит на учете на конец года	в т.ч. 5 лет и более
Архангельская обл.	1105	748	446	305	75	50	28	11	6	4
Ненецкий АО	32	18	13	9	0	0	0	0	0	0
Республика Карелия	690	458	389	256	170	113	52	24	17	14
Калининградская область	1142	762	494	346	9	0	88	0	182	0
Новгородская область	771	509	491	254	0	0	0	0	0	0
Мурманская область	880	610	663	449	13	1	10	1	5	0
Вологодская область	955	539	631	442	4	0	3	0	5	0
Республика Коми	965	660	643	452	58	18	11	2	65	17
Санкт-Петербург	7152	4575	4633	2901	109	85	33	11	539	186
Ленинградская область	1513	915	591	428	0	0	0	0	1	0
Псковская область	662	457	342	198	38	29	18	7	125	102
СЗФО	15867	10251	9336	6040	476	296	243	56	945	323

Владовская М. Д.¹, Морозова Е. В.¹, Алексеев С. М.², Дунаев Ю. А.³, Кобясов В. А.⁴, Мейке Г. А.⁵, Мясников А. А.⁶, Новицкий А. В.⁷, Новоселов К. П.⁸, Пройдаков А. В.⁹, Фролова М. В.¹⁰, Чупракова А. С.¹¹, Кулагин А. Д.¹

ОРГАНИЗАЦИЯ И ДОСТУПНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

¹ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, ²Ленинградская областная клиническая больница, ³Архангельская областная клиническая больница, ⁴Псковская областная клиническая больница, ⁵Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина, ⁶Республиканская больница им. В.А. Баранова, ⁷СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», ⁸Новгородская областная клиническая больница, ⁹Коми республиканский онкологический диспансер, ¹⁰Областная клиническая больница № 1 г. Вологда, ¹¹ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница»

Введение. Современная диагностика и мониторинг эффективности лечения заболеваний системы крови требуют выполнения цитогенетических (ЦГ) и молекулярно-генетических (МГ) исследований. Доступность этих исследований определяет результаты терапии для данной категории больных.

Цель работы. Определить доступность ЦГ и МГ методов исследования в субъектах СЗФО на модели хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ).

Материалы и методы. Выполнено анкетирование главных специалистов-гематологов СЗФО по состоянию на ноябрь 2023 г.

Результаты и обсуждение. Лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики в МО представлены в 2 из 11 субъектов (СПб, ЛО), запланировано открытие лаборатории в Новгородской области. Необходимый спектр тестов для диагностики ХМПЗ содержит тарифное соглашение по ОМС в Ленинградской области и, частично, в Санкт-Петербурге. Из 8 субъектов биологический материал пациентов направляется в федеральные медицинские учреждения Санкт-Петербурга (РосНИИГТ — 8, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова — 2, НМИЦ им. В.А. Алмазова — 1) и в коммерческие лаборатории в счет прямых расчетов между учреждениями. Возможности коммерческих лабораторий используют 6 субъектов, в большинстве случаев финан-

сирование исследований происходит за счет учреждения, в которое госпитализирован пациент (по тарифу КСГ). В 5 регионах лабораторная диагностика осуществлялась за счет внебюджетного финансирования, 6 субъектов указывают, что лабораторная диагностика выполнялась за личные средства пациента. Оплата диагностики ХМПЗ за счет средств ОМС полностью отсутствует в двух регионах. Определены потребности в выполнении исследования маркеров в СЗФО: p190t1715, p210 — 2530, Jak2 — 3360 и выявление T315I — 130 в год, которые в 2023 году были удовлетворены на 43, 68, 75 и 35% соответственно. Для всех субъектов СЗФО актуальна проблема логистики биологических материалов и ее оплаты, особенно в случаях отсутствия возможности доставки наземным транспортом. Логистику биообразца воздушным транспортом могут осуществлять только коммерческие компании.

Заключение. Территориальная удаленность, а порою изолированность, некоторых субъектов требует развития лабораторной базы ЦГ и МГ исследований непосредственно в субъекте. Необходимо продолжить погружение лабораторных исследований для диагностики и мониторинга эффективности лечения заболеваний крови в тарифные соглашения ОМС. Требуется поддерживать логистику биологических образцов, в том числе законодательно, особенно в регионах с воздушным транспортным сообщением.

Власова Е. Е., Македонская О. Г., Касаткин М. А., Фаенко А. П., Фишер А. А.

ЦИФРОВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ СЛУЖБЫ КРОВИ ЗА 15 ЛЕТ

ФГБУЗ «Центр крови ФМБА России»

Введение. Начиная с 2008 года в рамках национального проекта «Здоровье» и государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения», в части мероприятий по развитию службы крови под управлением ФМБА России успешно реализуются создание и ведение единой базы данных по осуществлению мероприятий, связанных с обеспечением безопасности донорской крови и ее компонентов, развитием, организацией и пропагандой донорства крови и ее компонентов (ГИС ЕИБД). За прошедший период сформирована нормативно правовая база, регулирующая порядок ведения ГИС ЕИБД.

Цель работы. Основные задачи, решаемые в рамках цифровизации службы крови Российской Федерации: 1. Управление и контроль деятельности в сфере донорства крови. 2. Обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов. 3. Развитие коммуникаций с донорским контингентом. 4. Информационная безопасность.

Материалы и методы. На сегодня география охвата единым информационным пространством службы крови распространяется на 85 субъектов РФ. Более 300 станций и отделений переливания крови используют в своей производственной деятельности

Автоматизированную информационную систему трансфузиологии (АИСТ) и осуществляют информационный обмен в составе ГИС ЕИБД. Создана ведомственная защищенная сеть передачи данных. Зарегистрировано более 10,7 млн карт доноров крови и ее компонентов и более 54,7 млн донаций.

Результаты и обсуждение. В текущем году с использованием витрины данных более 150 000 доноров записались на донацию через Единый портал государственных и муниципальных услуг (функций) (ЕПГУ), более 1 млн 800 тыс доноров получили справки о донации в своём личном кабинете на ЕПГУ. ГИС ЕИБД содержит информацию о донорах и их биометрических данных, донациях, противопоказаниях к донорству, о деятельности субъектов обращения донорской крови и (или) ее компонентов, реестр почетных доноров и т.д. В соответствии с требованиями Федерального закона от 26.07.2017 № 187-ФЗ «О безопасности критической информационной инфраструктуры Российской Федерации», ГИС ЕИБД внесена в реестр значимых объектов критической информационной структуры с присвоением 1-й категории. Продолжается поэтапное налаживание процесса

интегрирования и взаимодействия ГИС ЕИБД с Государственной системой обнаружения, предупреждения и ликвидации последствий компьютерных атак (ГосСОПКА).

Заключение. В дальнейшем развитие системы планируется в соответствии с принципами клиентоцентричности, технологической независимости и цифровизации всех процессов в сфере донорства крови и ее компонентов. В направлении клиентоцентричности планируется предоставить возможность осуществлять донорскую функцию без предъявления документов, автоматически перечислять донору компенсацию, проактивно присваивать звание Почетный донор и перечислять ежегодную выплату, принимать участие в промоакциях, контролировать показатели своего здоровья и отправлять оценку удовлетворенности от деятельности учреждений службы крови. В направлении технологической независимости планируется импортозамещение и переход на Единую цифровую платформу Российской Федерации «ГосТех», с централизацией основных сервисов и использованием ГосОблака. Таким образом, единая эффективная платформа способна обеспечить деятельность службы крови в целом.

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СИНБИОТИКОВ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ²БУЗ НСО «Городская Новосибирская областная клиническая больница», ³ООО «ВедаГенетика»

Введение. В основе развития гастроинтестинальных осложнений химиолучевой терапии у больных гемобластомами лежат дисбиотические процессы, характеризующиеся подавлением нормальной микрофлоры кишечника, активизацией оппортунистических микроорганизмов, высоким риском их транслокации в несвойственные биотопы и эндогенного инфицирования. Актуальность поиска лечебно-профилактических мероприятий для уменьшения количества осложнений со стороны ЖКТ, возникающих на фоне противоопухолевого лечения, не вызывает сомнений. Решением данной проблемы является рациональная АБТ и сопроводительная терапия синбиотиками.

Цель работы. Оценить эффективность применения синбиотиков у больных лимфомами в дебюте заболевания с целью коррекции дисбиоза.

Материалы и методы. В проспективное исследование было включено 40 больных лимфомами (мужчин — 4, женщин — 36). Средний возраст пациентов составил 45 (34; 54,5) лет. Среди обследуемых преобладали пациенты с III и IV стадиями заболевания ($n=26$, 65%). Методом случайной выборки пациенты были разделены на 2 группы: 20 человек, которые получали перорально синбиотик и 20 пациентов с лимфомами из группы сравнения, которые получали только стандартную ПХТ. Комплексная оценка состояния микрофлоры кишечника выполнялась методом ПЦР-РТ.

Результаты и обсуждение. В дебюте заболевания выраженный дефицит общей бактериальной массы наблюдался у 7 (17,5%) больных, дефицит бифидобактерий — у 29 (72,5%) пациентов, снижение количества лактобактерий — среди 34 (85%) обследуемых. Анаэробный дисбаланс преобладал у пациентов с более

злокачественными лимфомами в сравнении с больными, имеющими индолентный вариант опухоли ($p=0,04$). Микробиом, обогащенный *E. coli* чаще диагностировался у пациентов с локализованным опухолевым процессом в сравнении с обследуемыми с III и IV стадиями заболевания ($p=0,03$). Клинические проявления дисбиоза кишечника в дебюте заболевания характеризовались следующими симптомами: боль в животе ($n=4$, 10%); метеоризм ($n=6$, 15%); диарея ($n=8$, 20%). У больных, получавших в качестве сопроводительной терапии синбиотик, количество *Bifidobacterium* spp. ($p=0,000005$), *Lactobacillus* spp. ($p=0,00007$) и *F. prauznitzii* ($p=0,003$) было достоверно больше в сравнении с результатами пациентов, которые получали только стандартные курсы ПХТ. Сравнительная оценка медиан концентраций биохимических показала, что у больных, получавших синбиотик концентрация ЛДГ ($p=0,000001$) и СРБ ($p=0,04$) была достоверно ниже в сравнении с группой контроля, не получавшей терапию. Установлено, что в группе больных, получавших синбиотик до начала противоопухолевого лечения, достоверно реже встречались тошнота ($p=0,0009$), метеоризм ($p=0,03$), диарея ($p=0,04$), ассоциированные с химиотерапией.

Заключение. Дисбиоз кишечника у больных гемобластомами имеет многофакторный характер, обусловленный деструктивными процессами в организме вследствие роста и развития опухоли, нарушением функционального состояния различных органов, АБТ и назначением цитостатических препаратов. Использование синбиотика в составе комплексной терапии больных лимфомами позволит существенно уменьшить степень выраженности дисбиоза кишечника и улучшить результаты ПХТ.

Волков Н. В.¹, Иванов Г. Н.¹, Миклин Д. Н.¹, Тарасова Е. В.¹, Громова Е. Н.¹, Зайцева М. А.¹, Иванова Д. Т.¹, Кузнецова В. А.¹, Ипатова Н. Г.¹, Никитин Е. Н.²

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

¹БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР», гематологическое отделение, ²ФГБОУ ВО ИГМА МЗ РФ, кафедра факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии

Введение. Анализ результатов терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) в условиях регионального гематологического центра позволит не только оценить эффективность, но и определить вектор дальнейшего развития гематологической службы Удмуртской Республики (УР).

Цель работы. Проанализировать результаты лечения ОМЛ в Удмуртской Республике.

Материалы и методы. В период с января 2017 по декабрь 2022 года в гематологическое отделение БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» госпитализировано с первично выявленным диагнозом ОМЛ 144 пациента. Терапию получили 136 человек, 8 отказались. Медиана наблюдения составила

5,95 (0,1–64,6) мес. Характеристики группы представлены в табл. Тактика терапии определялась возрастом и соматическим состоянием пациента. Для соматически сохранных пациентов проводилась стандартная терапия, включающая индукционный курс химиотерапии (ХТ) «7+3» (цитарабин 100 мг/м² в/в 2 р в сут 1–7 день, даунорубицин 60 мг/м² 1–3 день или митоксантрон 10 мг/м² 1–3 день терапии) с двумя аналогичными курсами консолидации. Высокодозная консолидация у 10 человек. Поддерживающая ХТ проводилась в течение 2 лет с применением 1 курса 5+2 (цитарабин 100 мг/м² в/в 2 р в сут 1–5 день и даунорубицин 45 мг/м² 1–2 день) и дальнейшей ротации курсов «5+5» (цитарабин 100 мг/м² в/в или п/к 2 р в сут и меркаптопурин

60 мг/м² внутрь 1–5 сут) и “5+ЦФ”(цитарабин 100 мг/м² в/в или п/к 2 р в сут и циклофосфамид 650 мг/м² 1-й день терапии). Алло-ТГСК выполнено 5 пациентам. Не подходящим для стандартной индукционной терапии пациентам проводилась ХТ пониженной интенсивности. Статистический анализ проводился при использовании программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21.0.

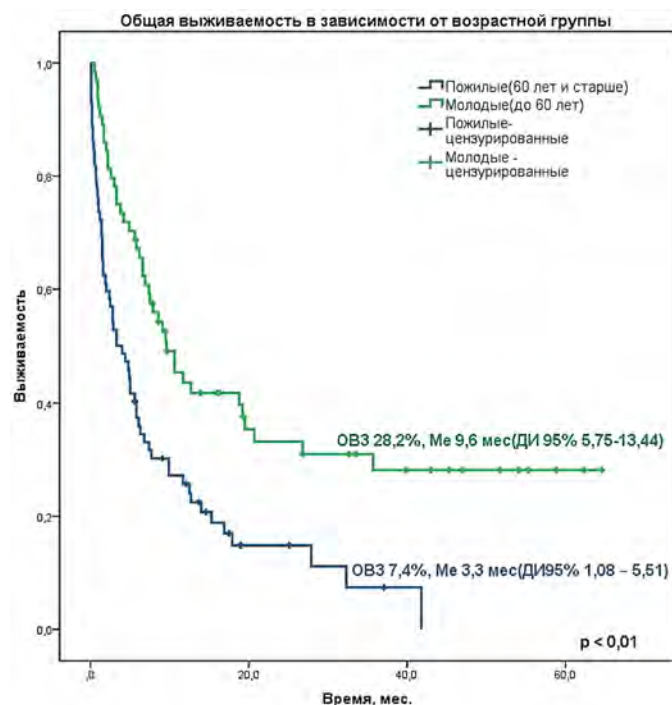


Рисунок 1. Общая выживаемость

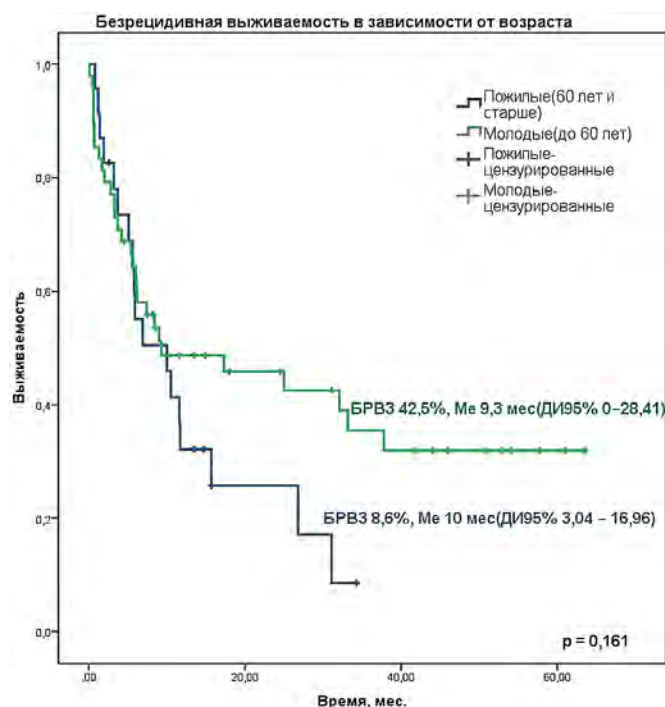


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость

Результаты и обсуждение. Ранняя летальность (до 30 дней) у молодых пациентов составила 7,8% ($n=5$), у пожилых 25% ($n=18$). При использовании стандартной ХТ ($n=86$) полная клинико-гематологическая ремиссия (ПР) достигнута у 51 (59,3%) пациента: у 42 (65,6%) молодых и 9 (39,1%) пожилых, рецидивы развились у 21 (41,2%); резистентное течение у 16 (18,6%). При использовании низкодозных режимов ($n=50$) ПР у 14 (28%) пациентов, рецидивы у 10 (71,4%); резистентное течение у 16 (32%). Общая 3-летняя выживаемость (ОВ3) в общей группе составила 18% с медианой дожития (Me) 6,2 мес. (ДИ95% 4,28–8,11). У молодых пациентов ОВ3 28,2%, Me 9,6 мес (ДИ95% 5,75–13,44); у пожилых ОВ3 7,4%, Me 3,3 мес (ДИ95% 1,08 – 5,51), $p<0,01$ (рис. 1). Безрецидивная 3-летняя выживаемость (БРВ3) в общей группе составила 27,2%, с Me 9,3 мес. (ДИ95% 4,22–14,38). У молодых пациентов БРВ3 42,5%, Me 9,3 мес (ДИ95% 0–28,41), у пожилых БРВ3 8,6%, Me 10 мес (ДИ95% 3,04 – 16,96), $p=0,161$ (рис. 2). При многофакторном регрессионном анализе методом Кокса на ОВ неблагоприятно влияло недостижение ПР после 1 курса ХТ, цитогенетическая группа высокого риска, ЛДГ более 700 Ед/л, вторичный характер ОМЛ; на БРВ недостижение ПР после 1 курса ХТ и высокий цитогенетический риск.

Заключение. Проведенный анализ на примере регионального центра подтверждает доказанную в многоцентровых клинических исследованиях необходимость стратифицировать терапию согласно молекулярным и цитогенетическим группам риска с применением в части случаев иных режимов лечения, а также увеличения доли проведения алло-ТГСК.

Таблица. Характеристика пациентов

Показатель	Общая группа	До 60 лет	60 лет и старше	p
Кол-во пациентов, чел.	136	64	72	
Пол				0,116
Мужчины, n	71	38	33	
Женщины, n	65	26	39	
Возраст, Me (min–max), лет	61 (19–84)	50 (19–59)	69 (60–84)	<0,01
Типы ОМЛ				
de novo ОМЛ, n	109	52	57	
ОМЛ из МДС, n	7	2	5	
ОМЛ из ХМПЗ, n	5	2	3	
ОМЛ из ХМПЗ/МДС, n	2	1	1	
Вторичный ОМЛ, n	13	7	6	
Кариотип				0,029
Благоприятный, n	6	6	0	
Промежуточный, n	46	21	25	
Неблагоприятный, n	24	15	9	
Лабораторные показатели, M (min–max)				
Гемоглобин, г/л	79 (35–135)	82 (37–126)	75 (35–135)	0,056
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	67 (1–499)	69 (1–324)	65 (5–499)	0,7
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	42,2 (0,86–376)	48,8 (1–340)	36,4 (0,86–376)	0,31
Гиперлейкоцитоз (более 100×10^9 /л), n	19	11	8	0,308
ЛДГ, ед/л	1026 (157–4925)	1196 (183–4925)	874 (157–3654)	0,139
Бласты в периферии, %	41 (0–96)	47 (0–96)	36 (0–96)	0,061
Бласты в костном мозге, %	57 (0–97)	62 (0–97)	53 (15–96)	0,046
Варианты терапии				<0,01
Стандартная химиотерапия, n	86	63	23	
Низкодозная химиотерапия всего, n, из них:	50	1	49	
Малые дозы цитарабина, n	39	1	38	
Азацидин, n	5	0	5	
Прочее, n	6	0	6	

Волошин С. В.¹, Гарифуллин А. Д.², Чебыкина Д. А.³, Овчинникова Т. В.³, Шмидт А. В.³, Мартынкевич И. С.³,
Немсвиридзе Н. Н.³, Сидоркевич С. В.³

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, ²ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», ³ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА»

Введение. Помимо стандартных цитогенетических и молекулярно-генетических исследований метод высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) все чаще входит в рутинную практику при диагностике, прогнозировании течения заболевания, а также выборе таргетной терапии у больных лимфопротеративными новообразованиями и множественной миеломой (ММ), в частности. Результаты секвенирования панели генов методом NGS позволяют не только определить прогноз, но и, благодаря накоплению и систематизации данных, обнаружению новых мутаций, способствуют более глубокому пониманию патогенеза ММ. Значительные достижения в диагностике и лечении ММ позволили существенно повысить показатели выживаемости, однако исключить ММ из списка неизлечимых заболеваний пока не удастся. ММ остается неоплазией, требующей разработки и внедрения новых диагностических и лечебных подходов, большинство из которых будет базироваться на фено- и генотипических особенностях опухолевых клеток.

Цель работы. Изучить прогностическую значимость мутаций генов и вовлекаемых в патогенез внутриклеточных сигнальных путей у пациентов с ММ с применением NGS-анализа.

Материалы и методы. У 47 пациентов с ММ был проведен мутационный скрининг. В исследование включены 20 пациентов в возрасте от 46 до 84 лет (медиана возраста 64 года). Медиана наблюдения составила 27,4 месяца. К группе высокого цитогенетического риска согласно классификации mSmart 3.0 были отнесены 30% больных. Группу неблагоприятного прогноза согласно R-ISS составили 40% пациентов. Всем пациентам проведен мутационный скрининг

с использованием NGS-панели зондов к 118 генам. Анализ ДНК пациента проведен на платформе NextSeqIllumina методом парно-концевого чтения. Интерпретация клинической значимости предположительно соматических вариантов проводилась на основании рекомендаций Association for Molecular Pathology.

Результаты и обсуждение. Генетические aberrации выявлены у всех исследуемых пациентов, в среднем определялись 7 мутаций (от 4 до 12 у одного больного). У 4 из 20 пациентов с обнаруженными 2 и более клинически значимыми мутациями в анамнезе наблюдалась первичная рефрактерность к стандартной терапии. Наличие первичной рефрактерности к лечению являлось неблагоприятным фактором по данным анализа беспрогрессивной выживаемости (БПВ) (95% ДИ: 41,9–91,6, $p=0,0012$) (рис. 1). Наибольшая частота мутаций отмечалась в генах: KMT2C — 20%, DNMT3A — 20%, TP53 — 10%, CREBBP — 31%, NOTCH2 — 10%. Мутации неясного клинического значения встречались с частотой 74%. Говоря о результатах терапии, аутологичная трансплантация (ауто-ТГСК) послужила значимым фактором в улучшении эффективности проводимого лечения: у пациентов, которым была выполнена ауто-ТГСК 3-летняя ВВП составила 71,4% (95% ДИ: 41,44,97–91,6100,0), а у больных без трансплантации — 34,2% (95% ДИ: 14,1–82,8), $p=0,049$) (рис. 2).

Закключение. Таким образом, данные, полученные при применении NGS технологии, позволяют подтвердить генетическую гетерогенность и клональную природу заболевания, что может послужить основой для разработки более точных прогностических моделей для оценки факторов риска у больных ММ и персонализированного лечения.

Рисунок 1. БПВ с учетом наличия химиорезистентности

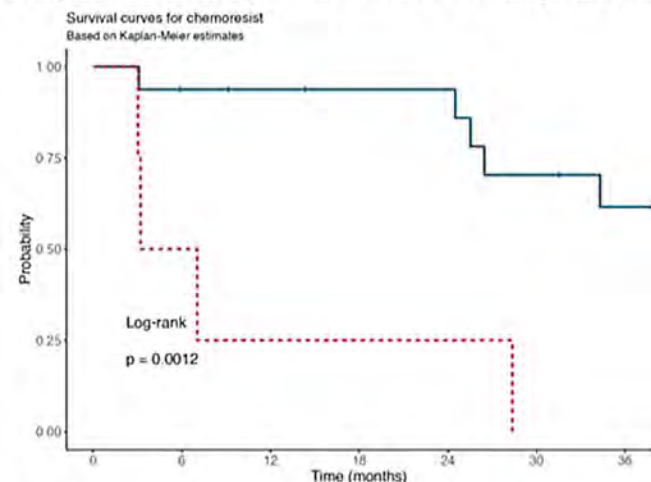
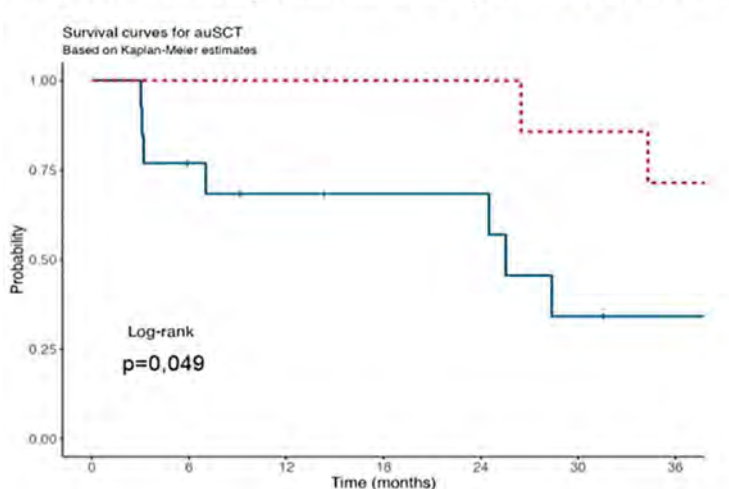


Рисунок 2. БПВ с учетом наличия ауто-ТГСК в анамнезе



Волчёнков С. А.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

Введение. Влияние комбинированной нутритивной поддержки на риск развития белковой недостаточности у пациентов с лимфомой Ходжкина при проведении трансплантации аутологичных стволовых клеток.

Цель работы. Оценить влияние комбинированной нутритивной поддержки на риск развития гипопроteinемии, гипоальбуминемии, частоту мукозитов тяжелой степени тяжести, зависимость от гемотрансфузий и время приживления трансплантата во время проведения высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК у пациентов с ЛХ.

Материалы и методы. В исследовании были проанализированы 68 пациентов с лимфомой Ходжкина, получавших высокодозную

химиотерапию с только парентеральной нутритивной поддержкой (НП) в период с 2013 по 2016 год, и 71 пациент, проходивший лечение в период с 2016 по 2020 год, которые получали комбинированное НП: сочетание парентерального и энтерального питания. Первичными конечными точками были: риск развития гипопроteinемии, время приживления трансплантата, частота мукозита, количество назогастральных зондов в группе пациентов.

Результаты и обсуждение. Относительный риск (RR) развития стоматита в группе комбинированного НС был ниже, чем в группе без комбинированной НП: ОР=0,67 (95% ДИ 0,49–0,92), $p=0,015$. Энтеральная нутритивная поддержка (ЭП) была связана со

снижением риска развития стоматита с поправкой на возраст, пол и ИМТ: отношение шансов (OR)=0,33, 95% ДИ 0,14–0,78, $p=0,012$. RR развития колита в группе комбинированной НП был ниже: OR=0,58 (95% ДИ 0,36–0,94), $p=0,026$. ЭП была связана со снижением риска колита после поправки на возраст, пол и исходный ИМТ: OR=0,38, 95% ДИ 0,17–0,86, $p=0,021$. В группе комбинированной НП назогастральный зонд (НЗ) устанавливался статистически реже: 3,0% ($n=2$) против 19,6% ($n=10$), $p=0,015$. ЭП была связана со снижением частоты установки НЗ с поправкой на возраст, пол и исходный ИМТ: OR=0,16,

	Multivariable		
	OR	95% CI	p value
Пероральная НП	0.33	0.14 – 0.78	0.012
Возраст	1.01	0.96 – 1.06	0.824
Мужской пол	0.78	0.31 – 1.99	0.601
Исходный ИМТ	1.10	0.98 – 1.24	0.103

CI, confidence interval; OR, odds ratio; ИМТ, индекс массы тела; НП, нутритивная поддержка

Рис. 1

	Multivariable		
	OR	95% CI	p value
Пероральная НП	0.38	0.17 – 0.86	0.021
Возраст	1.00	0.95 – 1.05	0.965
Мужской пол	0.62	0.25 – 1.54	0.305
Исходный ИМТ	0.97	0.87 – 1.08	0.563

CI, confidence interval; OR, odds ratio; ИМТ, индекс массы тела; НП, нутритивная поддержка

Рис. 2

95% ДИ 0,03–0,83, $p=0,029$. У пациентов с установленным НЗ продолжительность его пребывания статистически значимо не отличалась между группами с комбинированным НС и без него: медиана 6 дней (IQD: 4–8) против 5 дней (IQD: 3–6) соответственно ($p=0,382$). Относительный риск (RR) колита в группе комбинированного НС был ниже, чем в контрольной группе: RR=0,58 (95% ДИ 0,36–0,94), $p=0,026$. ЭП была связана со снижением риска колита с поправкой на возраст, пол и исходный ИМТ: OR=0,38, 95% ДИ 0,17–0,86, $p=0,021$. После проведения ауто-ТКМ в группе контроля у 48 пациентов встречалась гипопроотеинемия (70%), в группе с комбинированной НП у 21 пациента (30%), $p<0,001$. Медиана снижения уровня общего белка в группе контроля составила 16%, в исследуемой группе 10%, при $p=0,005$. Процент снижения уровня альбумина за время ауто-ТГСК оказался статистически значимо ниже в исследуемой группе. Медиана снижения составила 7,8% в исследуемой группе против 13,4 в группе контроля, при $p<0,01$. Время восстановления гемопоэза также не отличалось между группами: медианы 12 (МКД: 11–13) vs. 12 дней (МКД: 10–14), $p=0,936$.

Заключение. Применение комбинированной НП снижает риск развития мукозитов, необходимость в НЗ, гипопроотеинемии, но не влияет на время восстановления гемопоэза.

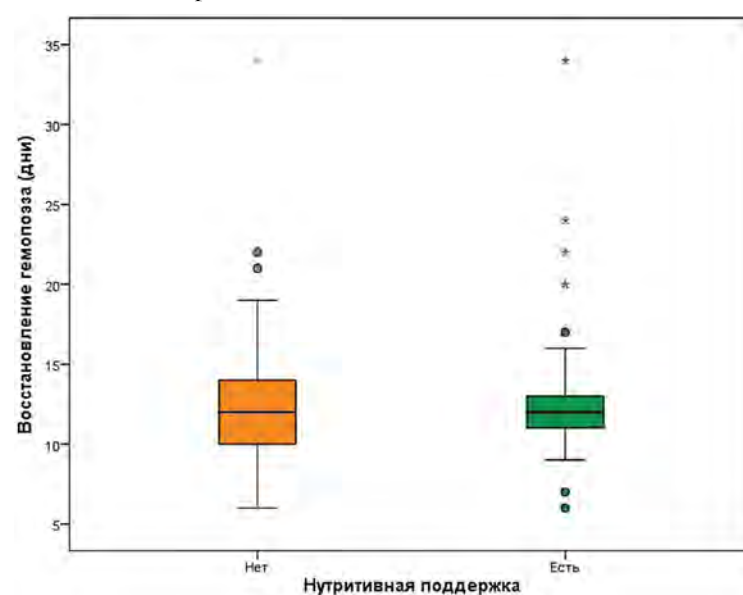


Рис. 3

Воропаева Е. Н.¹, Чуркина М. И.², Максимов В. Н.¹, Поспелова Т. И.²

ОПУХОЛЬ-СПЕЦИФИЧНОСТЬ МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ p53-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ МИКРОРНК ПРИ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

¹НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН, ²Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ

Введение. Белок p53 во многом проявляет свою онкосупрессорную функцию и опосредует эффекты противоопухолевых препаратов посредством онкосупрессорных микроРНК miR-34a, miR-34b, miR-34c, miR-129 и miR-203, экспрессия которых снижена при лимфомах. Понимание причин, лежащих в основе снижения экспрессии данных молекул при злокачественных новообразованиях, может способствовать углублению понимания биологии опухолей, улучшению диагностических подходов и терапевтических стратегий.

Цель работы. Изучить частоту и сочетанность метилирования генов MIR-34A, MIR-34B/C, MIR-129 и MIR-203 в опухолевой ткани больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой ДВККЛ.

Материалы и методы. Исследованы биоптаты лимфоузлов 136 больных ДВККЛ и 11 пациентов с реактивным лимфаденитом.

Выделенную из образцов ДНК подвергали обработке бисульфитом натрия. Статус метилирования изучаемых генов определялся методами метил-специфичной ПЦР и метил-чувствительного анализа кривых плавления высокого разрешения. Анализ сочетанности метилирования MIR-34A, MIR-34B/C, MIR-129 и MIR-203 проводился путем вычисления Log2 отношения шансов и точного критерия Фишера (p) с поправкой на множественность сравнений с помощью процедуры Бенджамини — Хохберга (q).

Результаты и обсуждение. Частота метилирования MIR-203, MIR-34B/C, MIR-34A и MIR-129-2 в опухолевой ткани ДВККЛ составила 66, 55, 23 и 65%, соответственно. Ни один образец ДНК, выделенной из ткани лимфоузлов с реактивной гиперплазией, не имел метилирования изучаемых генов. Анализ метилирования всех

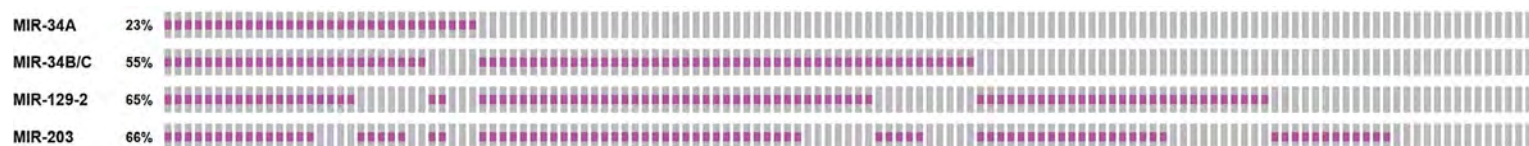


Рис. 1. Статус метилирования генов MIR-203, MIR-129-2, MIR-34A и MIR-34B/C в образцах ДВККЛ

4 генов позволял отличить опухолевые образцы лимфоузлов от реактивных в чувствительностью 89% и специфичностью 100% ($p < 0,001$). Отсутствие метилирования хотя бы одного из изученных генов микроРНК имело место лишь в 11,0% случаях лимфомы (рис.1). В 24,3% образцов имело место метилирование 2-х, в 44,1 — 3-х и в 11,1% всех 4-х из проанализированных генов. В опухолевой ткани лимфомы достоверно коррелировали друг с другом статусы метилирования пар

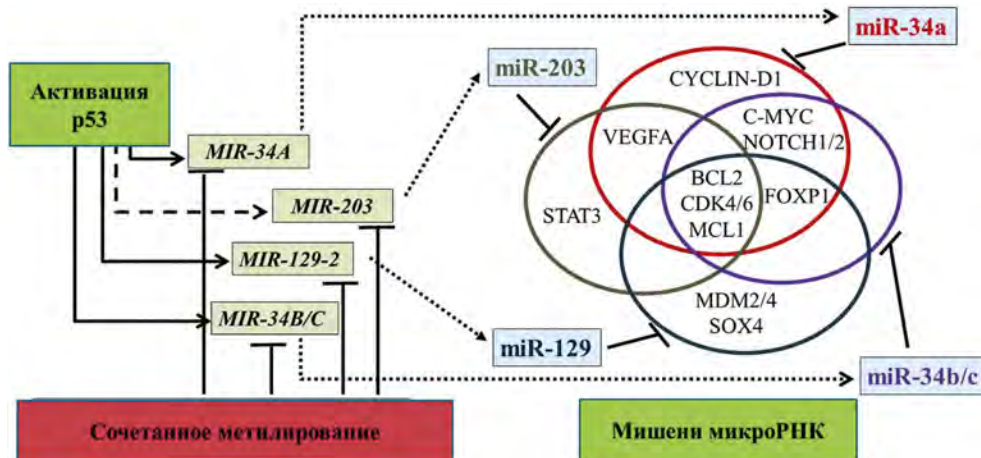


Рис. 2. Значимые для лимфоогенеза общие мишени генов микроРНК MIR-34A, MIR-129-2, MIR-34A и MIR-203

генов MIR-34B/C и MIR-203 ($p = 0,006$, $q = 0,009$), MIR-34B/C и MIR-129-2 ($p = 0,001$, $q = 0,002$), MIR-203 и MIR-129-2 ($p < 0,001$, $q = 0,002$), а также MIR-34B/C и MIR-34A ($p < 0,001$, $q = 0,001$).

Закключение. Наряду с данными об отсутствии метилирования MIR-203, MIR-34B/C, MIR-34A и MIR-129-2 в костном мозге и крови здоровых доноров, полученными в ходе более ранних экспериментов, можно говорить, что выявляемое в пораженных лимфоузлах больных

ДВБКЛ метилирование анализируемых генов носит опухолевый специфический характер. Согласно данным литературы, для микроРНК miR-34a, miR-34b, miR-34c, miR-129 и miR-203 идентифицировано множество общих мишеней (рис. 2), а именно м-РНК протоонкогенов, связанных с регуляцией клеточного цикла в контрольной точке фазового перехода G1/S, апоптозом, репарацией повреждений ДНК, миграцией клеток, неоангиогенезом и противоопухолевым иммунным ответом. Таким образом, выявляемое сочетание метилирования MIR-34A, MIR-34B/C, MIR-129-2 и MIR-203 должно в большей степени способствовать приросту злокачественного потенциала лимфоидных клеток, чем метилирование отдельных генов.

Финансирование: грант РНФ № 22-25-00222, бюджетная тема по Государственному заданию № FWN-2024-0004.

Высочин И. В.¹, Астрелина Т. А.¹, Саркисов И. Ю.², Саркисов А. И.², Кван О. К.³, Находкин Д. А.⁴, Судакова Л. В.⁴, Гаврилей А. В.⁵, Широков Д. В.⁶, Сухарева А. С.⁷, Тюриков Ю. М.⁸, Рагожина С. Е.⁹, Ищенко И. В.¹⁰, Фомина А. Ю.¹¹, Бицоев Е. А.¹²

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОИЗВОДСТВА И КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ТРОМБОЦИТОВ В ЛПУ РФ С 2016 ПО 2023 Г.

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ²НПП Биотех-М, ³ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии имени ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ⁴ГБУЗ Владимирской области «Областная станция переливания крови», ⁵ГБУЗ Тюменской области «Областная станция переливания крови», ⁶БУЗ УР «Республиканская станция переливания крови МЗ УР», ⁷БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, ⁸ОБУЗ «Ивановская областная станция переливания крови», ⁹ГКУЗ «Кузбасский центр крови», ¹⁰ГБУ Ростовской области «Станция переливания крови», ¹¹ГБУЗ Астраханской области «Областная станция переливания крови», ¹²медицинская служба 15 армии ВКС ОН

Введение. Разработанная и запатентованная в РФ технология криоконсервирования тромбоцитов специалистами ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России» и НПП «Биотех-М» внедрена в производство тридцати одного лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) с 2012 по 2023 г. Территория производства и клинического применения технологии обширна: от Санкт-Петербурга до Абакана и от Сыктывкара до Нальчика

Цель работы. Оценить производственную воспроизводимость и клиническую эффективность криоконсервированных тромбоцитов в ЛПУ РФ.

Материалы и методы. Технология производства и качество получаемых криоконсервированных тромбоцитов (ККТ) характеризуются следующими параметрами: концентрация тромбоцитов в аферезных КТ составляет от 1 до 2×10^9 /мл; количество криопротектора (не более 1300 мг/доза) не требует удаления криопротектора и обеспечивает низкую концентрацию (менее 0,5%) криопротектора после размораживания ККТ; осмолярность размороженного ККТ не превышает 380 мОсмоль/л; pH размороженного ККТ составляет 7,1–7,3; сохранность тромбоцитов — не менее 70% исходной концентрации; сохранность функционально-активных тромбоцитов — не менее 50%. ККТ клинически применяли для коррекции тромбоцитопении.

Результаты и обсуждение. За семь лет заготовлено 10 887 доз, а разморожено и перелито больным 7511 лечебных доз ККТ. Сохранность тромбоцитов после размораживания во всех ЛПУ значимо не отличалась и составила $87 \pm 5\%$. Единая методика криоконсервирования тромбоцитов (патент RU 2715746) показала свою высокую воспроизводимость и технологичность. В результате

внедрения технологии криоконсервирования тромбоцитов с использованием Криотромбосет® реализована многоэтапная технология в замкнутой системе с соблюдением асептических условий, использовано штатное трансфузиологическое оборудование ЛПУ, обеспечена высокая сохранность функционально-активных тромбоцитов после длительного хранения до 2-х лет в замороженном состоянии; сформированы стратегические запасы карантинизированных тромбоцитов с учётом антигенного разнообразия, прекращены списания тромбоцитных компонентов по сроку годности, 100% обеспечение заявок на клиническое применение в выходные и праздничные дни и при ЧС, снижение себестоимости производства тромбоцитных компонентов за счёт оптимизации логистики. Потребность в ККТ с каждым годом постоянно растёт. В Москве, Казани, Сургуте, Коми, Тюмени трансфузии ККТ проводили больным преимущественно хирургического профиля. ВО Владимире, Ижевске, Уфе, Ханты Мансийске, Иванове, Ростове больше онкогематологическим больным. После трансфузии ККТ больным посттрансфузионных осложнений не выявлено во всех ЛПУ. При этом скорректированный прирост тромбоцитов составил: через 1 час более $7500 \text{ м}^2/\text{мкл}$ и через 24 часа не менее $4500 \text{ м}^2/\text{мкл}$. Переливаемые ККТ содержали не менее 250×10^9 тромбоцитов в дозе и показали высокую клиническую эффективность. После трансфузии ККТ геморрагический синдром у больных был скорректирован.

Закключение. Производство ККТ позволило увеличить срок хранения тромбоцитов с 5 суток до 2 лет ККТ (в 150 раз дольше), создать стратегический резерв, карантинизировать тромбоциты, обеспечить безопасность и высокую эффективность гемокомпонентной терапии.

Габеева Н. Г.¹, Королева Д. А.¹, Бадмажапова Д. С.¹, Татарникова С. А.¹, Беляева А. В.¹, Иевлева А. А.¹, Бидерман Б. В.¹, Обухова Т. Н.¹, Ковригина А. М.¹, Конопля Н. Е.², Звонков Е. Е.¹

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ БЕРКИТТА

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

Введение. Лимфома Беркитта (ЛБ) — крайне агрессивная лимфома из В-клеток герминального центра, которая характеризуется 100% пролиферативной активностью в результате гиперэкспрессии белка с-МYC и низкой активностью антиапоптотических клеточных программ. Этим объясняется с одной стороны крайне агрессивное течение опухоли, с другой — высокая курабельность при применении адекватной ХТ. Наиболее эффективной программой для лечения ЛБ является ЛБМ-04, созданная в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗРФ на основе педиатрического протокола В-NHL-BFM. Однако высокая эффективность этого протокола сопряжена с неоправданно высокой токсичностью у больных с локальными стадиями. Нам представляется рациональным деэскалация терапии с помощью гибридной программы R-mNHL-BFM-90/R-DA-EPOCH у больных ограниченными стадиями ЛБ. Нерешенным остается вопрос о влиянии на результат лечения ЛБ одного из наиболее мощных факторов прогноза — мутации в гене TP53.

Цель работы. Оценить эффективность протокола R-mNHL-BFM-90/R-DA-EPOCH в лечении ЛБ. Оценить прогностическое значение *mutTP53* при ЛБ.

Материалы и методы. С 2017 по 2023 г. в исследование было включено 16 пациентов. Медиана возраста 31 (18–56) год; М/Ж=14/2; стадия 2 определялась у 4 (25%), стадия 3–4 у 12 (75%) б-х; «bulky disease» у 3 (16%); множественные очаги экстранодального поражения у 4 (43%); поражение костного мозга у 3 (18%); экспрессия с-MYC

≥90% у 16 (100%), Ki67 >80% у 16 (100%). При молекулярном исследовании у 6 (54%) из 11 выявлены *mutTP53*.

Результаты и обсуждение. Терапия по гибридной программе R-mNHL-BFM-90 (2 блока А и С) + 2 курса R-DAEPOCH проведена 4 б-м с 2 стадией. У всех 4 б-х была достигнута ПР (100%). Терапия по программе ЛБМ-04 (4 блока А, С) проведена 14 больным с 4 стадией. У 14 (100%) достигнута ПР. Рецидив развился у 3 б-х. Первый б-й — исходно массивное поражение кишечника, *mutTP53+del17p13*, погиб от прогрессии заболевания несмотря на противорецидивную ХТ. Второй б-й — исходно конгломераты л/узлов, опухолевое поражение брюшины, множественные экстранодальные поражения, *mutTP53*, в качестве противорецидивной терапии ему была проведена CAR-T клеточная терапия и 3 введения биспецифического моноклонального антитела (BCMA); после кратковременной ремиссии развился второй генерализованный рецидив. Третий б-й — исходно генерализованная лимфаденопатия, поражение плевры, почек, нейтролейкемия, *mutTP53*, после CAR-T терапии и 3 введений BCMA ремиссия сохраняется 8 мес. При медиане наблюдения 21 (4–74) мес 14 (87%) больных живы в ремиссии заболевания.

Заключение. Программа R-mNHL-BFM-90/R-DA-EPOCH у больных с ограниченными стадиями ЛБ продемонстрировала высокую эффективность. Для больных с *mutTP53* необходима разработка новых протоколов лечения с применением современных возможностей клеточной терапии.

Габеева Н. Г., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Татарникова С. А., Смольянинова А. К., Щецова О. О., Грачев А. Е., Иевлева А. А., Беляева А. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Звонков Е. Е.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ «DOUBLE-HIT» ЛИМФОМОЙ (DHL) ПО ПРОТОКОЛУ R-mNHL-BFM-90 В КОМБИНАЦИИ С ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. DHL — одна из наиболее агрессивных лимфатических опухолей. Медиана ОВ б-х при лечении R-CHOP, R-CHOP-подобными курсами не превышает 8–12 мес. Даже самые интенсивные курсы ХТ позволяют достичь не более 40% стойких ремиссий. Рецидивы в большинстве случаев фатальны. Гетерогенность DHL, обусловленная вариантом гена-партнера (BCL2 или BCL6), ИГХ вариантом (GCB или non-GCB) и происхождением (*de novo*-DHL или трансформированной из индолентной лимфомы-tr-DHL), диктует необходимость в дифференцированном подходе к выбору терапии. Рациональным представляется интеграция таргетных препаратов в интенсивные курсы ХТ.

Цель работы. Оценить эффективность терапии по протоколу R-mNHL-BFM-90 в комбинации с таргетными препаратами у больных DHL.

Материалы и методы. С 01.2017 по 11.2023 в исследование включено 11 б-х с DHL. Медиана возраста 50 (25–63) лет; М/Ж=5/6; IPI>2 у 8 (72%); «bulky disease» у 4 (36%); множественные очаги экстранодального поражения у 7 (63%); поражение костного мозга у 3 (27%); экспрессия MYC ≥50% у 6 (54%), Ki67 >80% у 8 (72%). У 6 (54%) выявлен комплексный кариотип, у 1 (9%) мутация в гене TP53 (табл.) Больные получали лечение по протоколу R-mNHL-BFM-90 (блоки А, В) в комбинации с таргетными препаратами: ибрутиниб и леналидомид у больных MYC/BCL6, венетоклакс у больных MYC/BCL2; 1 больная MYC/BCL2 получала венетоклакс с полатузумаб ведотином. Всем больным проводилась профилактика нейтролейкемии.

Результаты и обсуждение. У 4 б-х диагностирована DHL с перестройкой MYC/BCL2. Из них в 1 случае была выявлена tr-DHL из ФЛП — 2 гр и патогенная мутация в 8 экзоне гена TP53. Все 4 случая соответствовали GCB подтипу. Все б-е получили 4 блока R-mNHL-BFM-90 с венетоклаксом, из них 1 больная — венетоклакс в сочетании с полатузумаб ведотином. Больной с tr-DHL и *mutTP53* провели ауто-ТГСК в качестве консолидации. У всех 4 б-х была достигнута ПР (100%). Рецидив развился у 1 б-й с tr-DHL и *mutTP53*

через 14 мес от окончания лечения. Ей была выполнена алло-ТГСК. В настоящее время ремиссия сохраняется 22 мес. У 7 б-х была диагностирована DHL с перестройкой MYC/BCL6; все случаи соответствовали nonGCB подтипу; из них 6 получили 4 блока в комбинации с ибрутинибом и леналидомидом, 1 б-я — только с ибрутинибом. У всех 7 б-х была достигнута ПР (100%). У 1 б-й развился рецидив (изолированная нейтролейкемия) через 4 мес от окончания лечения. После терапии по программе Pola-BR, введения биспецифического моноклонального антитела и ниволумаба и ЛП была достигнута ПР.

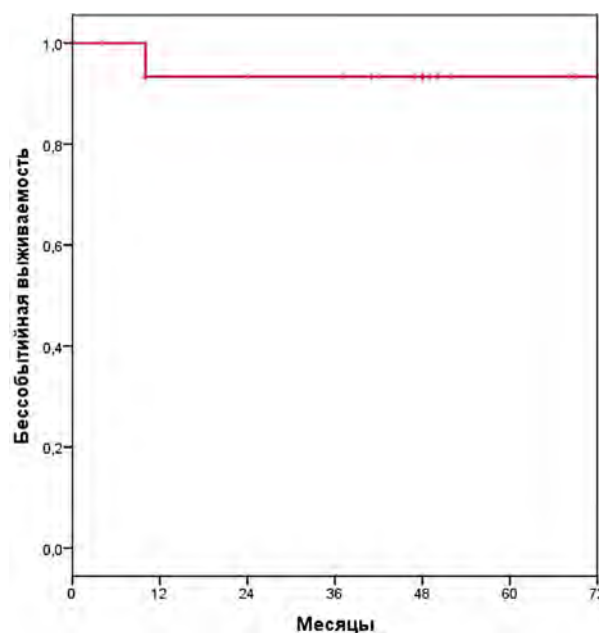


Рис.

Еще у одной б-й с tr-DHL через 3 мес от окончания лечения развился генерализованный рецидив; б-я погибла от прогрессии заболевания. При медиане наблюдения 35 мес (5–82) 10 (91%) из 11 б-х живы в ремиссии заболевания (рис.).

Заключение. Дифференцированный подход к терапии DHL в зависимости от ИГХ подтипа показал высокую эффективность.

Таблица. Основные характеристики и результаты терапии больных DHL

	Пол/лет	Диагноз	FISH	ИГХ (подтип)	TP53	IPI	Очаги поражения	Лечение R-mNHL-BFM-90 +X	Результат
1	М,38	DHL de novo	MYC/BCL2	GCB	wt	3	л/узлы, кости, мягкие ткани, селезенка, костный мозг	+венетоклакс	ПР +47
2	Ж,35	DHL трансф из ФЛ 1–2	MYC/BCL2	GCB	mut	3	л/узлы, селезенка, кости, костный мозг	+венетоклакс+ауто-ТГСК+алло-ТГСК	Рец. ПР+22
3	М,33	DHL de novo	MYC/BCL2	GCB	wt	3	множественное пораж. костей, мягких тканей, оболочки головного мозга	+венетоклакс	ПР +40
4	Ж,25	DHL de novo	MYC/BCL2	GCB	wt	4	молочная железа, поджелудочная железа, яичники, мягкие ткани, кости	+венетоклакс+полатузумаб	ПР +35
5	Ж,3	DHL de novo	MYC/BCL6	non-GCB	н.д.	2	молочная железа, кожа	+ибрутиниб	ПР +82
6	М,53	DHL de novo	MYC/BCL6	non-GCB	wt	4	печень, селезенка, надпочечн, почки, миндалины, л/узлы, костный мозг	+ибрутиниб+леналидомид	ПР +52
7	М,61	DHL de novo	MYC/BCL6	non-GCB	wt	2	л/узлы, мышцы, селезенка	+ибрутиниб+леналидомид	ПР +44
8	Ж,63	DHL de novo	MYC/BCL6	non-GCB	wt	4	л/узлы, мягкие ткани, кости, поджелудочная железа, почка, нейролейкемия	+ибрутиниб+леналидомид	Рец ПР+15
9	М,37	DHL de novo	MYC/BCL6	non-GCB	wt	1	желудок, надпочечник, легкое	+ибрутиниб+леналидомид	ПР+11
10	Ж,54	DHL de novo	MYC/BCL6	non-GCB	wt	1	л/узлы внутрибрюшные, подвздошные, селезенка очаги	+ибрутиниб+леналидомид	ПР+5
11	Ж,40	DHL трансф из марг зоны	MYC/BCL6	non-GCB	wt	3	л/узлы внутрибрюшные, мягкие ткани, брюшина, асцит	+ибрутиниб+леналидомид	Рец, 5мес. Смерть от прогр

Гаврилина Н. С.¹, Лепков С. В.¹, Ружанская М. Д.¹, Абушахманова А. Т.¹, Черников С. М.¹, Захаров О. Д.², Чернова Н. Г.²,
Макунина Э. А.², Борисовская С. В.³, Никитин И. Г.¹

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРХРОМНОЙ АНЕМИЕЙ

¹РНИМУ им Н.И. Пирогова, ²ММКЦ «Коммунарка», ³ГКБ им. В.М. Буянова РНИМУ им Н.И. Пирогова

Введение. Диагностика анемического синдрома не представляет особой сложности, хотя зачастую причиной его развития является трудной клинической задачей. Особое место среди этих причин занимает миелодиспластический синдром (МДС). Традиционно МДС в представлении врача ассоциируется с нормохромной анемией (НА). Однако, исследования последних лет показывают высокую частоту выявляемости МДС у б-х на фоне гиперхромной анемией (ГА). В связи с этим представляется актуальным выработать диагностическую тактику для верификации МДС у б-х с ГА.

Цель работы. Дать клинико-лабораторную характеристику б-х с МДС и оценить продолжительность жизни от значения цветового показателя крови.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 б-х с МДС, наблюдавшиеся на базе ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова и ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ. Всего с 01/2020 по 10/2023 в ГКБ им В.М. Буянова наблюдались 1811 б-х с различными заболеваниями

крови. Из них НА была установлена у 322 (17%) п-в, ГА — у 169 (9%). Из 491 больного с диагнозом НА и ГА у 60 пациентов был диагностирован МДС. Данные б-е с МДС были разделены на группы по цветовому показателю крови: группа G1 — МДС с ГА-39 б-х; группа G2 — МДС с НА — 21.

Результаты и обсуждение. В G1 соотношение мужчины/женщин было 21 (53%)/18 (47%), G2 — 3 (14%)/18 (86%) соответственно ($p=0,002$). Медиана (Me) возраст б-х составила G1 — 70 и G2 — 79 лет ($p>0,05$). Медиана наблюдения составила 4,6 мес. В лабораторных данных выявлены следующие особенности: снижение гемоглобина (Hb) в G1 — Hb колебался от 49 до 83 г/л (Me-66 г/л), в G2 — от 49 до 79 (Me 56 г/л), $p>0,05$, тромбоцитопения G1 — у 25 (64%) б-х, G2 — 10 (47%), лейкопения -G1 — 14 (36%) пациентов, G2 — 7 (33%), лейкоцитоз в G1 — 5 (13%) б-х, G2 — 4 (19%). Уровень ЛДГ в G1 — колебался от 339610Ед (Me-454 Ед/л), в G2 — от 306 до 620 Ед/л (Me-430) $p>0,05$. Гипербилирубинемия в G1 была обнаружена у 14 (36%) п-в, в G2 — 2 (9%) ($p=0,02$). Уровень витамина B₁₂ и фолиевой был в пределах референсных значений в обеих группах. В костном мозге количество бластных клеток >5% в G1 было у 8 (26%) б-х и в G2 — 2 (14%) пациент ($p>0,05$). Лечение б-х в стационаре заключалось в гемозаместительной терапии. В процессе наблюдения у 5 (12%) б-х только из G1 произошла трансформация из МДС в острый лейкоз (ОЛ). Медиана времени трансформации из МДС в ОЛ составило 5,9 мес. Общая выживаемость (рис.) от момента установления диагноза МДС составила в G1 — 4,75 мес, в G2 — 4,5 мес ($p>0,05$).

Заключение. ГА является проявлением многих заболеваний. В нашем исследовании в 23% случаев причиной ГА оказался МДС. Доля б-х с ГА составила 2/3 от всех больных с МДС. Выявлено, что уровень ЛДГ, который как правило значительно повышен у б-х с B₁₂-дефицитной анемии, у пациентов с МДС оказался в пределах референсных значений. Общая выживаемость б-х с МДС оказалась непродолжительной, что говорит о тяжелой патологии костномозгового кроветворения. Б-е с МДС с ГА нуждаются в более глубоком и разностороннем обследовании, включая общую цитогенетику и молекулярно-генетического исследования для назначения терапии.

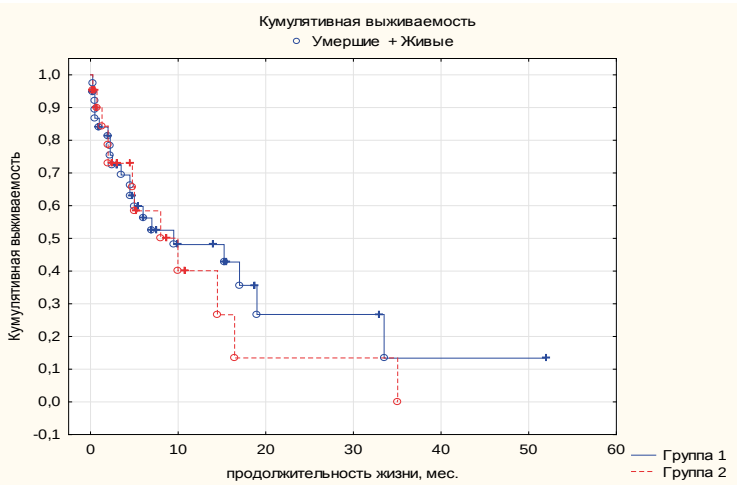


Рис. Выживаемость пациентов с МДС

Галанин В. В.¹, Бахтина В. И.¹, Боярчук П. Е.², Арбузова А. А.², Аршукова И. Л.², Демко И. В.²

ЗНАЧЕНИЕ ИСХОДНЫХ ДАННЫХ ПАЦИЕНТА МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА МОМЕНТ ИНФИЦИРОВАНИЯ COVID-19 В КОНТЕКСТЕ РИСКА НАСТУПЛЕНИЯ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА

¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница г. Красноярск», ²ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

Введение. На сегодняшний день хорошо известно, что пациенты с множественной миеломой (ММ) имеют высокую частоту развития тяжелых инфекционных осложнений, которые являются одной из ведущих причин смертности. В первые месяцы после начала пандемии COVID-19 одновременно несколько многоцентровых и международных клинических исследований показали, что пациенты с ММ представляют собой уязвимую группу населения с высоким риском госпитализации и смерти после заражения COVID-19. Стратификация риска развития тяжелого течения инфекции COVID-19 и поиск потенциальных факторов высокого риска внутрибольничной летальности в группе пациентов ММ активно изучается.

Цель работы. Изучение исходных данных пациента множественной миеломой на момент инфицирования COVID-19 в контексте риска наступления летального исхода.

Материалы и методы. В исследование включено 75 пациентов с ММ, проходивших лечение в базовом инфекционном госпитале КГБУЗ ККБ г. Красноярск по поводу коронавирусной инфекции в период с апреля 2020 г. по ноябрь 2023 г. Из них 35 (46,7%) мужчин и 40 (53,3%) женщин в возрасте от 39 до 87 (медиана 63) лет. Все пациенты стадированы по системе B. Durie, S. Salmon: I стадия — не была определена ни у одного больного (0%), II — у 9 (13,4%), III — у 67 (86,6%) пациентов. Большая часть больных получала от 1 до 4 линий терапии, медиана — 2 линии; 4 пациентам на момент исследования специфическое лечение не проводилось (диагноз ММ установлен во время госпитализации). Схема 1 линии у всех пациентов включала бортезомиб-содержащие режимы химиотерапии. Межгрупповые

различия категориальных переменных оценивались при помощи критерия Хи-квадрат, $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Из 75 больных ММ, наблюдавшихся в инфекционном госпитале, у 32 (42,7%) госпитализация завершилась летальным исходом, во всех случаях COVID-19 и её осложнения были непосредственной причиной смерти. Пациенты, имеющие ту или иную степень ремиссии ММ (ЧР, ОХЧР или ПР) имели более благоприятный вариант течения COVID-19 инфекции — так летальность пациентов в ремиссии ММ составила 16,7% (95% ДИ: 0,0–37,8%), против 50,8% (95% ДИ: 38,0–63,6%) при отсутствии ремиссии ММ (различия достоверны, $p = 0,012$). В нашем анализе не получено статистически значимых данных о наличии связи между проводимой ранее химиотерапией и использованием в лечении моноклональных анти-CD38 антител ($p > 0,05$). При анализе смертности в разных возрастных группах не обнаружено корреляции между увеличением возраста пациента и вероятностью наступления неблагоприятного исхода, несмотря на то что в общей популяции пожилой возраст является независимым фактором неблагоприятного прогноза. В свою очередь снижение уровня гемоглобина в группе больных ММ находится в прямой корреляционной зависимости с вероятностью наступления летального исхода от COVID-19 инфекции ($p = 0,002$), что вероятно обусловлено опухолевой миелосупрессией у пациентов с «активной» ММ.

Заключение. Таким образом, достижение ремиссии заболевания и отсутствие анемического синдрома ассоциировано с наиболее благоприятным прогнозом течения COVID-19 инфекции у пациентов с ММ.

Гарифуллин А. Д., Линников С. Ю., Кузьева А. А., Шмидт А. В., Зенина М. Н., Юдина В. А., Балашова В. А., Моторин Д. В., Кувшинов А. Ю., Сидоркевич С. В., Волошин С. В.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ ХРАНЕНИЯ НЕКРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Россия, Санкт-Петербург

Введение. Хранение гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) крови без криоконсервации ограничено жизнеспособностью ГСК. Главными факторами, влияющими на сохранность ГСК являются условия и длительность хранения. Для оценки возможности улучшения сохранности некриоконсервированных ГСК (некрио-ГСК) и увеличения сроков хранения нами проведено исследование с использованием дополнительных растворов.

Цель работы. Определить жизнеспособность некрио-ГСК при 5-дневной (120-часовой) экспозиции и оценить протективный потенциал дополнительных растворов для создания оптимальных условий хранения.

Материалы и методы. В эксперименте использовались заготовленные ГСК от 10 больных множественной миеломой. Каждый из 10 заготовленных образцов взвеси ГСК был разделен на 4 аликвоты по 3 миллилитра, которые помещались в полимерный воздухонепроницаемый пакет для хранения ГСК объемом 50 мл с соблюдением правил асептики и антисептики. К аликвоте клеточной взвеси добавляли 9 мл дополнительного раствора (раствор на основе фумарата натрия без глюкозы (раствор № 1), раствор на основе фумарата натрия с глюкозой (раствор № 2), раствор НуроThermosol (раствор № 3)). В качестве «контрольной группы» выбраны аликвоты с некрио-ГСК, хранящихся по стандартной методике в присутствии раствора цитрата натрия и плазмы. После перемешивания проведено удаление воздуха из пакета. Полученную взвесь ГСК хранили при температуре от +4 до +6 °С сроком до 120 часов. Оценка количества CD34⁺ клеток, показателя витальности (7-AAD-), показателей колониеобразующей

способности (КОС) проводилась трижды: в течение 24 часов после сбора ГСК, на 3-и и 5-е сутки хранения.

Результаты и обсуждение. Количество CD34⁺ клеток в течение первых суток оставалось прежним, по истечении 3-х суток хранения снижалось на 4–14%. Показатель средней потери CD34⁺ клеток при использовании раствора № 1 составил 5,0%, раствора № 2 — 6,1%, раствора № 3 — 9,1%, в группе контроля — 4,8%. Достоверные различия при сравнении результатов в группах контроля и с использованием раствора № 1 и № 2 не выявлены ($p > 0,05$). К 5-му дню наилучшие характеристики ГСК были в образцах с раствором № 1. Показатель средней потери CD34⁺ клеток на 5-е сутки при использовании раствора № 1 составил 14,8%, раствора № 2 — 38,7%, раствора № 3 — 27,3%, в группе контроля — 17,2%. Показатель витальности (7-AAD-) в течение первых суток хранения составил 95–99% во всех образцах. К 3-му дню показатель снижался до 92–98% без достоверных различий между группами сравнения. На 5-й день средняя потеря витальных ГСК во всех образцах составила 9% (максимальное значение 12% в группе с раствором № 3) от исходного значения. Достоверные отличия по количеству и типу колоний в группах сравнения на протяжении хранения ГСК не выявлены. Показатель КОС на 5-е сутки с учетом разведения взвеси ГСК при использовании раствора № 1 составил 63±11, раствора № 2 — 47±19, раствора № 3 — 49±8, группе контроля — 50±13 колонии.

Заключение. Использование дополнительного раствора на основе фумарата натрия без глюкозы позволяет улучшить жизнеспособность некриоконсервированных ГСК в условиях 120-часового хранения при оценке их количественных показателей и пролиферативной активности.

Гармаева Т. Ц.¹, Зайцев Д. А.², Герасимова И. Р.², Коновалова А. А.², Куликов С. М.², Чабеева Ю. А.², Менделеева Л. П.²

УНИФИЦИРОВАННАЯ БАЛЛЬНО-РЕЙТИНГОВАЯ СИСТЕМА КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (РНД) КАК ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП ПРОВЕДЕНИЯ АТТЕСТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

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

Введение. Комплексные экспертно-аналитические оценки РНД исследователей востребованы при проведении обязательных периодических аттестационных процедур. При формировании заключительной объективной оценки результативности и эффективности деятельности исследователей важно максимально учитывать все виды РНД и результаты интеллектуальной деятельности (РИД) в соответствии с разработанными экспертным путем критериями оценки и их количественными балльными значениями.

Цель работы. Разработать унифицированную балльно-рейтинговую систему количественной оценки РНД/РИД для возможности получения единообразных обобщенных данных на основе структуры локальной автоматизированной базы данных информационно-аналитической системы (ИАС) РНД.

Материалы и методы. На предварительном этапе работ были сформированы учетные формы табличного вида в соответствии со структурой базы данных ИАС РНД. В ходе работ с несколькими версиями форм были определены все учитываемые виды РНД, критерии оценки, показатели, распределенные в зависимости от занимаемой должности исследователя (от научного сотрудника до руководителя). Для каждого вида РНД были разработаны многоградационные критерии и опытным путем определены значения балльных оценок показателей в зависимости от дифференцированных по видам, разделам и подразделам научно-исследовательских работ (НИР).

Результаты и обсуждение. В состав таблиц балльно-рейтинговой системы количественной оценки РНД были включены 8 базовых разделов: выполнение разных видов НИР/государственное задание,

публикационная активность, наукометрические показатели, получение грантов и заключение договорных проектов, РИД/патенты и свидетельства государственной регистрации, выступления с научными докладами, общественно-научная и экспертная деятельность. У каждого вида и раздела РНД для унификации присутствуют «ответвления» до 11 подпунктов в соответствии с разработанными и учтенными дополнительными подразделами и градациями, предусмотренными для разных «ролевых» уровней участия в научных проектах, достижений разных целевых значений отдельных показателей. В тестовом формате было выполнено апробирование разработанной системы с ручным вводом данных и с помощью специально разработанных технологических карт, благодаря которым значительно облегчили интерфейс ввода массива данных. По результатам тестирования было подтверждено, что у 80% исследователей (21 из 26) количественная оценка РНД соответствует видам и объему выполненных работ, описанных и включенных в критерии оценки. По видам РНД в долевого распределении балльных оценок до 60% приходится на публикационную активность.

Заключение. Публикационная активность является основным видом результативности и эффективности научной деятельности. Унифицированная балльно-рейтинговая система количественной оценки РНД служит подготовительным этапом для последующих комплексных (качественных и количественных) экспертно-аналитических заключений. Несмотря на некую «суррогатность» балльной оценки, с помощью разработанной системы получены обобщенные количественные оценки РНД исследователей в зависимости от занимаемой научной должности.

Гармаш А. С., Смолянинова А. К., Никулина Е. Е., Пискунова И. С., Ковригина А. М., Судариков А. Б., Аль-Ради Л. С., Моисеева Т. Н., Кохно А. В., Звонков Е. Е.

СОЧЕТАНИЕ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ И МОНОКЛОНАЛЬНОГО В-КЛЕТОЧНОГО ЛИМФОЦИТОЗА С В-ХЛЛ ИММУНОФЕНОТИПОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Синхронно протекающие лимфоидные неоплазии, происходящие из разных клонов клеток, встречаются редко. Сочетания экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны (ЭЛМЗ) и моноклонального В-клеточного лимфоцитоза (МВКЛ) описаны лишь в единичных публикациях. Выбор терапии в таких случаях очень сложен. Необходима разработка алгоритмов диагностики, терапии и мониторинга двух лимфоидных неоплазий.

Цель работы. Описание редкого клинического случая сочетания ЭЛМЗ и МВКЛ.

Материалы и методы. У женщины 52 лет при плановой КТ органов грудной клетки было выявлено двухстороннее очаговое поражение легких максимальными размерами 47×55×35 мм с SUV max 6.41 по данным ПЭТ/КТ. По данным ИГХ-исследования биоптата легкого был установлен диагноз ЭЛМЗ. Патологические изменения в клиническом, биохимическом анализе крови, миелограмме и трепано-биоптате отсутствовали. Лимфаденопатии, гепато- и спленомегалии не было. При ИФТ костного мозга и крови была выявлена популяция с В-ХЛЛ иммунофенотипом (CD5⁺CD23⁺CD20^{low}CD43⁺ROR-1⁺CD79b^{low}CD81^{low}), отличная по фенотипу от лимфомы в легких. Клональная популяция с фенотипом В-ХЛЛ в крови составляла

менее 5000 кл/мкл, что соответствовало МВКЛ. В популяции клеток МВКЛ определялся мутированный статус генов IGHV, выявлялась del(13q14), a t(11;14), del(11q), tri12, del(17p) и мутации в гене TP53 обнаружены не были. По данным молекулярного исследования клональные перестройки генов IGHV в клетках опухоли легкого и крови/пунктате костного мозга были различными.

Результаты и обсуждение. В качестве терапии первой линии был выбран режим R-FC. После 4 курсов была достигнута полная ПЭТ-негативная ремиссия ЭЛМЗ, по данным ИФТ и исследования В-клеточности крови и костного мозга популяция МВКЛ не определялась.

Заключение. Описан случай сочетания двух лимфоидных неоплазий, в котором доказано их разное клональное происхождение. Наибольшую угрозу для жизни представляла экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, тогда как моноклональный В-клеточный лимфоцитоз не требовал терапии. Больной была проведена терапия, включающая препараты эффективные и для ЭЛМЗ, и для ХЛЛ. Выбранная тактика терапии позволила не только достигнуть полную ремиссию экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны, но и элиминировать клон В-лимфоцитов с фенотипом В-ХЛЛ из костного мозга и периферической крови.

Гимранова Р. Ф., Фатенкова Е. С., Кривова С. П., Давыдкин Г. И.

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧИВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПО СХЕМЕ RA-D И VCD, ПЕРЕНЕСШИХ АУТО-ТГСК, В КЛИНИКАХ САМАРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ФГБОУ ВО СамГМУ

Введение. Множественная миелома (ММ) — это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный

иммуноглобулин. В настоящее время в Самарской области применяется высокотехнологичное лечение для пациентов с ММ-аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

(ауто-ТГСК). Этот метод лечения позволяет увеличить продолжительность жизни у большей части пациентов. Поэтому изучение качества жизни и влияющих на него факторов у онкобольных становится весьма актуальным.

Цель работы. Целью данной работы является анализ качества жизни больных множественной миеломой, перенесших полихимиотерапию и ауто-ТГСК в Клиниках СамГМУ в период 2019–2023 гг.

Материалы и методы. Было проанализировано 158 историй болезней пациентов с ММ, находившихся на лечении в отделениях гематологии и химиотерапии № 1 и 2 в Клиниках СамГМУ в период 2019–2023 гг., перенесших ауто-ТГСК, из них 29 больным выполнена ауто-ТГСК тандемным методом. Для изучения качества жизни было опрошено 77 пациентов с ММ, прошедших ПХТ по схемам PAD и VCD в первой линии терапии, с последующей ауто-ТГСК. Из них в исследование включены 49 пациентов сопоставимых по полу и возрасту, все пациенты перенесли 6 курсов по схеме VCD и находились в очень хорошей частичной ремиссии. Был проведен ретроспективный анализ двух групп. В I группу ($n=24$) были включены пациенты, перенесшие ауто-ТГСК более 2-х лет назад, во II группу ($n=25$) — менее 2-х лет назад. Возрастная медиана составила 56 лет. Для анализа качества жизни участников исследования был использован опросник «SF-36 Health Status Survey». Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов

статистики в программе IBM SPSS Statistics v.26. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50). Статистически значимыми считались различия сравниваемых показателей при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. В ходе работы нами было установлено, что в обеих группах отмечается снижение общего физического компонента здоровья (I группа — 59,3%, II группа — 53,5%), а также психического компонента здоровья (I группа — 69,4%, II группа — 69,2%) от максимально возможных значений. Пациенты, независимо от времени после перенесенной ауто-ТГСК, имеют устойчивое психическое состояние и показатель физического состояния здоровья выше среднего. Значение физического компонента здоровья во II группе снижается на 5,8%, преимущественно за счет болевого симптома, обусловленного костными повреждениями и суставными болями. Это является свидетельством физических и социальных ограничений пациентов, перенесших ауто-ТГСК менее 2 лет назад.

Заключение. У пациентов, получивших лечение по схеме VCD, перенесших ауто-ТГСК более 2-х лет назад улучшается физическое здоровье, уменьшается болевой синдром. Показатель психического здоровья с течением времени сохраняется на уровне выше среднего. Таким образом, использование новых методов лечения в индукции и в поддержке ремиссии, может улучшить прогноз для пациентов с ММ.

Гительзон Д. Г. Васильев А. Э. Данишян К. И.

АРТЕРИАЛЬНАЯ И ВЕНОЗНАЯ АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Тромбоциты играют ключевую роль в образовании тромбов среди всех клеточных элементов крови. Способность тромбоцитов к агрегации определяет вероятность образования тромбов. В нашей работе мы сравнили агрегацию тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ) в венозном и артериальном русле у пациентов при выполнении эндоваскулярных вмешательств.

Цель работы. Найти корреляцию между агрегацией тромбоцитов в венах и артериях.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 26 пациентов, из них 15 мужчин и 11 женщин. Средний возраст составил 58 лет (± 24 года). Всем пациентам выполнялись плановые эндоваскулярные вмешательства. При которых у каждого пациента брали

образец венозной и артериальной крови, а затем выполняли измерение агрегации тромбоцитов. Полученные результаты были занесены в таблицу. По данным таблицы была построена диаграмма агрегации тромбоцитов в венозной и артериальной крови.

Результаты и обсуждение. У большинства пациентов агрегация тромбоцитов в венозной крови была на 5% больше, чем в артериальной.

Заключение. Полученные результаты показывают, что склонность тромбоцитов к образованию тромбов в венозном русле больше, чем в артериальном. А коэффициент корреляции 5% позволяет оценивать агрегацию тромбоцитов в артериальной крови, в то время как для лабораторного исследования использовать венозную кровь.

Гительзон Д. Г., Васильев А. Э., Данишян К. И.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ И АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СТЕНТИРОВАНИИ ВЕН

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Стентирование вен сопряжено с высоким риском тромбоза. Для профилактики тромботических осложнений во время операции и в стационаре используются гепарины в комбинации с блокатором рецепторов P2Y₁₂. Амбулаторно вместо гепаринов удобны для приема оральные антикоагулянты. Среди которых, наибольшее распространение получили прямые ингибиторы фактора Ха.

Цель работы. Изучить эффективность и безопасность применения ингибиторов фактора Ха и блокаторов рецепторов P2Y₁₂ при стентировании вен.

Материалы и методы. В исследование включено 32 пациента, из них 15 мужчин и 17 женщин. Средний возраст составил 49 лет. Всем пациентам по показаниям были выполнены стентирования вен (брахиоцефальных, яремных, синусов головного мозга, почечных, подвздошных). После операции все пациенты получали ингибитор

фактора Ха (апиксабан/ривароксабан) и блокатор рецепторов P2Y₁₂ (клопидогрел/тикагрелор) не менее 6 месяцев.

Результаты и обсуждение. В течение всего периода наблюдения у 1 пациента через 3 недели после стентирования сигмовидного синуса головного мозга произошел тромбоз стента. Пациент получал комбинированную антитромботическую терапию: апиксабан 5 мг 2 раза в сутки + клопидогрел 75 мг один раз в сутки. Причиной тромбоза стента была резистентность к клопидогрелу. Агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом составила 72%. Больших кровотечений не наблюдалось.

Заключение. Применение комбинации ингибитора фактора Ха и блокатора рецепторов P2Y₁₂ при стентировании вен является надежной антитромботической терапией. Однако необходим лабораторный контроль агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом и анти-Ха активности.

Гладышева М. А., Обухова Т. Н., Алимова Г. А., Шишигина Л. А., Ершов А. А., Сейдалиева К. Р., Сергеева А. М.,
Кохно А. В., Паровичникова Е. Н.

АНОМАЛИИ ЧИСЛА КОПИЙ УЧАСТКОВ ДНК У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ИЗ ГРУППЫ НИЗКОГО
ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Согласно прогностической шкале (IPSS-R) больных миелодиспластическим синдромом (МДС) с нормальным кариотипом (НК), del5q и del20q относят к группе низкого цитогенетического риска. Сравнительная геномная гибридизация на микроматрице (array-CGH) позволяет анализировать весь геном и выявлять аномалии числа копий участков ДНК: CNA — изменения числа копий ДНК (делеции, дупликации), CN-LON — потерю гетерозиготности без нарушения копийности (однородительская дисомия). У больных МДС с НК методом array-CGH генетические нарушения, в том числе клинически значимые, выявляются в 10–80% случаев.

Цель работы. Определить частоту выявления аномалий числа копий участков ДНК с различным клиническим значением у больных МДС с НК, del5q и del20q.

Материалы и методы. В исследование включены 31 пациента (М:Ж=1:1, Ме возраста—67 лет), которым в период с марта 2017 по апрель 2021 в НМИЦ гематологии установлен диагноз МДС (МДС-ЛН-1; МДС-ЛД-КС-4; МДС 5q-6, МДС-ИБ1 и 5q-1; МДС-МД-8; МДС-МД-8; МДСИБ2-11), из них с НК-22, del5q-7 и del20q-2. FISH-исследование для исключения inv/t3q26/EV11, -5/del5q, 7q, 17p/TP53 проводили 24 больным. Всем больным выполняли array-CGH на микроматрице OGT 8x60k+SNP (Oxford Gene Technology) с использованием платформы Agilent Technology. В соответствии с рекомендациями ACMG и CGCI выявленные CNA (>5 Mb) и CN-LON (>10 Mb) разделяли на 4 группы с разными уровнями клинической значимости: с установленной, частично определенной и неопределенной значимостью и доброкачественные варианты (группы 1, 2, 3, 4, соответственно).

Таблица. Аномалии числа копий участков ДНК у больных МДС в группе низкого цитогенетического риска

№	Пол/ возраст	Вариант МДС	Кариотипирование	Результаты FISH	Array-CGH				Прогрессия/ трансформация
					CN-LOH (локус, размер, ген — если известен)	Группа КЗ*	Делеции (локус, размер, ген — если известен)	Группа КЗ*	
1	М/71	МДС-ЛД-КС	46,XY[20]	—	4q12q35.2 (137.63 Mb, TET2)	2			—
4	М/82	МДС-ИБ2	46,XY[20]	del 5q, 7q — н/в	1p36.33p22.3 (85.77 Mb, MPL) 15q23q25.3 (16.37 Mb)	2 3			Трансформация в ОМЛ
8	Ж/32	МДС-ИБ2	46,XX[20]	inv/t 3q26, del 5q, 7q — н/в	1q23.3q25.2 (15.53 Mb) 21q11.2q22.3 (31.48 Mb, RUNX1)	3 2	21q22.12 (40.85 Kb, RUNX1)	2	Трансформация в ОМЛ
9	Ж/76	МДС-ИБ2	46,XX[20]	inv/t 3q26, del 5q, 7q, 17p13 — н/в	7q11.23q36.3 (82.44 Mb) 3q21.1q29 (MECOM, GATA2)	1 3	12q21.1q23.1 (22.26 Mb)	3	Прогрессия на фоне терапии
10	Ж/70	МДС-ИБ2	46,XX[20]	inv/t 3q26, del 5q, 7q — н/в			17q11.2 (1.23 Mb, NFI)	2	—
15	Ж/39	МДС-МД	46,XX[20]	inv/t 3q26, del 5q, 7q н/в	7q33q35 (6.59 Mb) 3q26.31q27.1 (8,8Mb)	3 3			—
17	Ж/37	МДС-МД	46,XX[40]	inv/t 3q26, del 5q, 7q — н/в	3q25.31q26.31 (14.75 Mb)	3			—
24	Ж/43	МДС-МД	46,XX[5]	inv/t 3q26, del 5q, 7q — н/в	4q31.3q32.3 (17.12 Mb)	3			—
26	Ж/33	МДС-ИБ1 и изолированной 5q	46,XX,del(5)(q13q33) [17]/46,XX[3]	inv/t 3q26, del 7q — н/в	7q31.1q31.31 (7.05 Mb)	3			—
27	Ж/72	МДС с изолированной делецией 5q	46,XX,del(5)(q15q33) [17]/46,XX[3]	del 7q — н/в	Xq22.1q23 (10.61 Mb)	3			—
28	Ж/61	МДС с изолированной делецией 5q	46,XX,del(5)(q13q33) [3]/46,XX[27]	—	20q11.23q13.12 (6.65 Mb)	3			—
32	Ж/77	МДС-МД	46,XX,del(20)(q11)[19]/46,XX[1]	—	5q23.2q31.1 (11.08 Mb)	3			—
33	М/70	МДС-ЛД-КС	46,XY,del(20)(q11)[20]	inv/t 3q26, del 5q, 7q — н/в	12q14.1q24.33 (73.77 Mb)	3			—

МДС-ЛД-КС — МДС с линейной дисплазией и кольцевыми сидеробластами, МДС-МД — МДС с мультилинейной дисплазией, МДС-ИБ1 — МДС с избытком бластов-1, МДС-ИБ2 — МДС с избытком бластов-2, inv/t — инверсия/транслокация, del — делеция, н/в — не выявлены, — данные отсутствуют, КЗ — клиническая значимость.

Глинкина С. А., Ковригина А. М.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОМОНОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО
СИНДРОМА НА ТРЕПАНОБИОПТАТАХ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хронический миеломоноцитарный лейкоз — это заболевание из группы МДС/МПЛ, характеризующееся моноцитозом. Ранее ХММЛ относился к группе миелодиспластических синдромов, так как это единственная нозологическая форма из группы МДС/

МПЛ, для которой наличие цитоза в периферической крови не является диагностическим критерием. Диагностика ХММЛ сложна, поскольку требует сочетания морфологического, гистопатологического и цитогенетического методов.

Цель работы. Охарактеризовать критерии дифференциальной диагностики между миелодиспластическим синдромом и хроническим миеломоноцитарным лейкозом в случаях на трепанобиоптатах костного мозга.

Материалы и методы. В патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследования на трепанобиоптатах костного мозга пациентов с абсолютным моноцитозом (60 пациентов).

Результаты и обсуждение. За 2 года мы выделили 60 пациентов с патологоанатомическим диагнозом ХММЛ (все пациенты с абсолютным моноцитозом). Практически полностью были обследованы 24 пациента. То есть у всех пациентов проводилось цитогенетическое исследование, у части пациентов исследовались моноциты и проводилась молекулярная диагностика. Из 24 пациентов, у которых было проведено цитогенетическое исследование, 11 пациентов имели нарушение кариотипа, у всех пациентов наблюдалась тромбоцитопения и поровну группа разделилась на миелопролиферативный ХММЛ и на миелодиспластический ХММЛ. У 50% наблюдалась анемия. У всех пациентов (100%) наблюдалось расширение гранулоцитарного ростка с признаками омоложения и нарушением гистотопографии. У 70% пациентов эритроидный росток был сужен. И у всех пациентов (100%) наблюдались признаки дисплазии и атипии в мегакариоцитарном

ростке в разном соотношении. Соответственно в нашем отделении, основываясь на опыте полностью обследованных пациентов нашего центра мы разработали критерии диагностики ХММЛ для трепанобиоптатов костного мозга. Гиперклеточный костный мозг, расширение и омоложение гранулоцитарного ростка с увеличенным количеством моноцитоподобных форм CD14⁺, сужение / относительное сужение эритроидного ростка и расширение мегакариоцитарного ростка с признаками атипии и дисплазии в разных пропорциях. При дополнительном иммуногистохимическом исследовании отмечается увеличение количества CD14⁺ клеток, расположенных группами. Также при сравнении количества CD34⁺ клеток в трепанобиоптатах костного мозга и количества бластов в миелограмме мы отметили, что нет той взаимосвязи, которая наблюдается при МДС с избытком бластов. Это связано с тем, что ХММЛ часто трансформируется в CD34⁺ негативный ОММЛ.

Закключение. Диагностика ХММЛ сложна и требует большого количества информации и исследований и в первую очередь основывается на морфологии костного мозга и данных гемограммы. Нет ни одного абсолютного признака, который указывал бы на ХММЛ. Необходимо дальнейшее изучение молекулярных особенностей ХММЛ. При морфологической картине в трепанобиоптате костного мозга МДС с избытком бластов и отсутствии увеличения CD34⁺ клеток в условиях моноцитоза субстрат следует отнести к ХММЛ.

Глинкина С. А., Ковригина А. М., Смирнова С. Ю., Моисеева Т. Н.

ДИАГНОСТИКА СОЧЕТАННОЙ ОПУХОЛИ НА МАТЕРИАЛЕ ТРЕПАНОБИОПТАТА КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Патологоанатомическая диагностика по трепанобиоптатам костного мозга является одним из сложнейших исследований в патологической анатомии. Наличие характерной картины лимфатического поражения в трепанобиоптате костного мозга, в том числе при классической лимфоме Ходжкина, зачастую приводит к неполноценному исследованию материала и, как следствие, к ошибкам в диагностике.

Цель работы. Описать редкий случай диагностики сочетанной опухоли по трепанобиоптату костного мозга.

Материалы и методы. В патолого-анатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проведены гистологическое и иммуногистохимическое исследования трепанобиоптата костного мозга.

Результаты и обсуждение. В патолого-анатомическое отделение доставлен трепанобиоптат костного мозга пациента 36 лет с диагнозом классической лимфомы Ходжкина, нодулярный склероз I типа, с умеренно выраженной эозинофильной инфильтрацией, IVB. Состояние после многочисленных курсов химиотерапии, трансплантации аутологичных стволовых клеток крови (от 24.11.15), алло-ТГСК от неродственного частично совместимого донора (от 25.11.2019). Была достигнута стабилизация процесса. С 15.11.2023 постепенное ухудшение состояния в виде увеличения в размерах правой грудной мышцы, присоединения фебрильной лихорадки, кожного зуда, ночной потливости. Трепанобиоптат большого объема, на большем протяжении костномозговые полости диффузно выполнены фиброзной тканью с полиморфноклеточным инфильтратом из мелких лимфоидных клеток с примесью гистиоцитов, плазмочитов, эозинофильных

гранулоцитов, среди которых разрозненно располагаются крупные опухолевые клетки с морфологией клеток Рид — Березовского — Штернберга. В части костномозговых полостей определялся гипоклеточный, относительно возрастной нормы, костный мозг с признаками дефицита созревания в гранулоцитарном ростке. Мегакариоцитарный росток был сужен, на светополитическом уровне определялись лишь единичные мелкие мегакариоциты. Данные морфологические изменения, несомненно, трактовались как поражение костного мозга при классической лимфоме Ходжкина. Изменения же в сохранной кроветворной ткани могли быть отнесены как к реактивным вследствие предшествующей длительной терапии, так и к субстрату миелодиспластического синдрома. Учитывая клинико-анамнестические данные и морфологическую картину костного мозга, было проведено дополнительное иммуногистохимическое исследования с антителами к CD34 и CD42b. Количество CD34-позитивных клеток, расположенных вне зон эндоста разрозненно и группами по 2–3 клетки, было увеличено. При реакции с антителами к CD42b отмечалось увеличенное количество мелких мегакариоцитов и микроформ — признаки дисмегакариоцитопоза. Таким образом, в трепанобиоптате костного мозга морфологическая картина характеризовала сочетание лимфоидной опухоли и миелоидной неоплазии — классической лимфомы Ходжкина и гипопластического варианта миелодиспластического синдрома с избытком бластов.

Закключение. Редкость данного наблюдения обусловлена возникновением миелодиспластического синдрома с избытком бластов после алло-ТГСК в рамках комплексной терапии классической лимфомы Ходжкина.

Глинкина С. А., Чеботарев Д. И., Ковригина А. М., Троицкая В. В.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ У БЕРЕМЕННЫХ ПАЦИЕНТОК С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В настоящее время исследования, направленные на изучение плаценты после родоразрешения или прерывания беременности у пациенток с острыми лейкозами, крайне немногочисленны.

Цель работы. Определить возможность инфильтрации бластными клетками тканей плаценты и нарушение целостности гемато-плацентарного барьера у беременных женщин с острым лимфобластным лейкозом и острым миелоидным лейкозом после родоразрешения или прерывания беременности с помощью патоморфологического и иммуногистохимического методов исследования.

Материалы и методы. После родоразрешения или прерывания беременности проводилось патоморфологическое исследование плаценты с использованием стандартного метода фиксации с последующей окраской гематоксилином и эозином, а также иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD3, TdT, CD33, CD34, MPO. Дополнительно исследовались признаки инвазии опухолевых клеток в ворсины хориона. Критерием инвазии было принято скопление более 3 клеток с незрелой/бластной морфологией и соответствующим иммунофенотипом.

Результаты и обсуждение. Патоморфологическое исследование производилось на тканях плаценты и последа 39 женщин на момент завершения беременности, 29 из которых не достигли ремиссии острого лейкоза. При исследовании гистологических препаратов плаценты от 7 (24,1%) пациенток вне ремиссии острого лейкоза (ОЛЛ — $n=3$, ОМЛ — $n=4$) были выявлены в интервиллезных пространствах, заполненных материнской кровью, рыхло расположенные клетки с бластной морфологией в различном количестве, с формированием

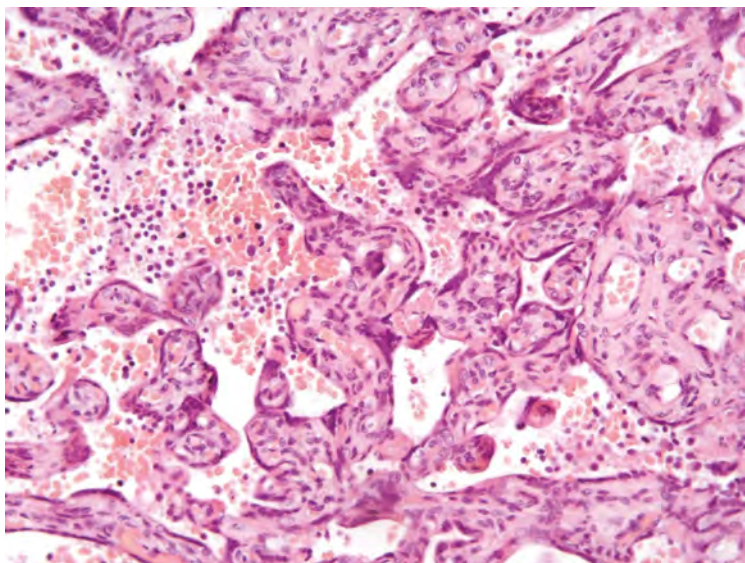


Рис. 1. Ткань плаценты 34 недели беременности, клетки с бластной морфологией в интервиллезных пространствах пациентки с Т-ОЛЛ (вне ремиссии). Окраска H&E. Ув. $\times 400$.

рыхлых кластеров/скоплений. При этом ни в одном случае не выявлены нарушений и инфильтрации гематоплацентарного барьера с инфильтрацией клетками с бластной морфологией ворсин и сосудов плодной части плаценты (рис. 1). По данным иммуногистохимического исследования иммунофенотип бластных клеток в препарате плаценты соответствует иммунофенотипу опухолевых клеток матери в дебюте острого лейкоза, подтверждено отсутствие бластной инфильтрации ворсин и сосудов плода (рис. 2).

Заключение. Таким образом, при выявлении в интервиллезных пространствах, заполненных материнской кровью, опухолевых клеток у 24,1% пациенток с острыми лейкозами вне ремиссии, данных за опухолевую инфильтрацию тканей плаценты ни в одном случае получено не было.

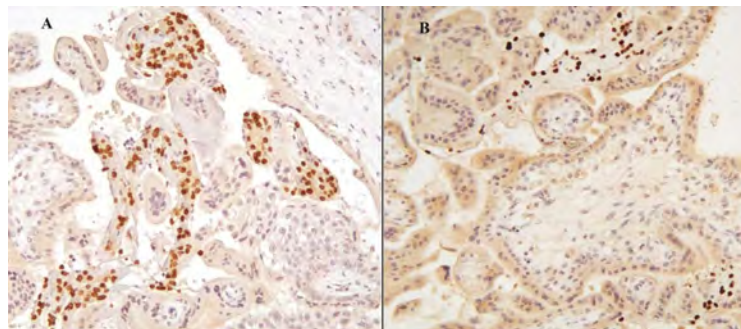


Рис. 2. Ткань плаценты 33 недели беременности пациентки с ОМЛ. Клетки с незрелой морфологией в интервиллезных пространствах. Иммуноферментный метод. А — реакция с антителами к миелопероксидазе, цитоплазматический гранулярный характер экспрессии в клетках с бластной морфологией; В — реакция с антителами к CD33, мембранный характер экспрессии в клетках с бластной морфологией. Ув. $\times 400$.

Глущенко Д. Ю., Дудина Г. А., Оганисян А. А., Мабудзаде Ч. К.

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛИМФОЦИТОВ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ (CAR-T) В УСЛОВИЯХ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

МКНЦ им А.С. Логинова

Введение. В настоящее время единственным решением в терапии пациентов с лимфопролиферативных заболеваний, резистентных к противоопухолевой терапии, является использование лимфоцитов с химерным антигенным рецептором. Данный подход представляет собой вариант *ex vivo* генной терапии, когда Т-лимфоциты пациента, полученные в ходе процедур афереза культивируются в условиях лаборатории или биофармацевтического производства, генетически модифицируются с целью экспрессии искусственного антигенного рецептора (CAR) и вводятся пациенту для достижения терапевтического эффекта (*in vivo* киллинга опухолевых клеток).

Цель работы. Сформировать научно-техническую и лабораторную базу для локализации внутривидового изготовления персонализированных высокотехнологических лекарственных препаратов на основе аутологичных генетически модифицированных лимфоцитов. Выполнить локализация протокола получения CD19 специфичных CAR-T лимфоцитов в условиях гематологического стационара.

Материалы и методы. Использованы базовые биохимические методы для анализа получаемых клеточных продуктов и контроля качества. А также метод лентивирусной трансдукции мононуклеарной фракции клеток периферической крови человека и экспансии анти-CD19 CAR T-клеток *ex vivo* в питательной среде, содержащей коктейль интерлейкинов.

Результаты и обсуждение. Было проведено пилотное получение опытных образцов CAR-T 18 пациентов (16 пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, 2 пациента с острым лимфобластным лейкозом) и 6 здоровых доноров. Проведены предварительные

работы, подтверждающие возможность создания лимфоцитов с химерным антигенным рецептором для терапии онкогематологических заболеваний, таких как острый лимфобластный лейкоз В-клеточной природы и CD19 позитивные неходжкинские лимфомы. Разработаны и апробированы в экспериментах *in vitro* генно-инженерные конструкции, кодирующие CD19 специфичные химерные рецепторы второго, третьего и четвертого поколений. На различных клеточных моделях подтверждена экспрессия рекомбинантных белков, кодируемых данными конструкциями методом western blotting. Оптимизированы условия получения генетических векторов, позволяющих проводить трансдукцию первичных иммунных Т-клеток с высокой эффективностью и сохранением жизнеспособности при длительном культивировании и экспансии лимфоцитов. Подобраны условия и среды культивирования, обеспечивающие высокий уровень пролиферации. Эффективность трансдукции в рутинных экспериментах подтверждена экспрессией трансгена и мембранной локализацией белка в 60–90% популяции первичных Т-клеток, согласно анализу методом проточной цитофлуориметрии. Получены стабильные флуоресцентно меченные мишени, обладающие экспрессией CD19. Функциональная активность получаемых CAR-T клеток подтверждена при сокультивировании с CD19 позитивными клеточными мишенями. Разработаны среды и протоколы для криоконсервации Т-лимфоцитов.

Заключение. Учитывая полученные результаты, необходимо продолжить изучение функциональных возможностей аутологичных генетически модифицированных лимфоцитов на лабораторных животных в следующем доклиническом этапе проводимого исследования.

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

ПРИЧИНЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К РЕВИЗИОННОМУ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЮ ПРИ ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

Головина Е. М.¹, Асланян К. С.¹, Жарков П. А.²

ПОЗДНЯЯ ФОРМА ВИТАМИН-К-ЗАВИСИМОЙ КОАГУЛОПАТИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

¹ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», ²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Геморрагические состояния у детей нередко приводят к инвалидизации и гибели пациентов. Среди причин нарушений свертываемости крови у детей первых месяцев жизни важной является витамин-К-зависимая коагулопатия, также называемая геморрагической болезнью новорожденного. Наиболее значимой с точки зрения ранней диагностики и профилактики выглядит поздняя форма, которая в 50–82% случаев сопровождается внутричерепными кровоизлияниями, а в 20–50% случаев — летальным исходом. Исторически заболеваемость поздней формой составляла 4,4–72 случая на 100 000 новорожденных. Массовая профилактика препаратами витамина К₁ позволила сократить заболеваемость до 0,5–1,9 случая на 100 000 новорожденных по всему миру. В России все новорожденные получают профилактическое введение препарата витамина К₃ в первые 24 часа, однако существуют сомнения в его эффективности.

Цель работы. Провести анализ заболеваемости поздней формой витамин-К-зависимой коагулопатии среди здоровых детей первых месяцев жизни, родившихся в Ростовской области в 2022 году и получивших профилактическое введение препарата витамина К₃.

Материалы и методы. В работе проведен анализ деперсонифицированных данных новорожденных с установленным диагнозом

поздняя витамин-К-коагулопатия, родившихся на территории Ростовской области в 2022 году.

Результаты и обсуждение. В 2022 году в Ростовской области родилось 33 094 ребенка. По нашим данным, поздняя витамин-К-зависимая коагулопатия была диагностирована у 19 детей, получавших лечение в стационарах Ростовской области, что составило 57 случаев на 100 000 новорожденных. Из них 15 детей были здоровыми доношенными новорожденными, среди которых 14 получили профилактическое введение витамина К₃ в родильном доме. Таким образом заболеваемость среди здоровых доношенных новорожденных, получивших профилактическое введение витамина К₃ составила 42 случая на 100 000 новорожденных. У четырех здоровых доношенных пациентов развились внутричерепные кровоизлияния (ВЧК), причем ни в одном случае они не сопровождалась кожным геморрагическим синдромом. Один пациент с ВЧК погиб.

Заключение. Профилактическое введение препаратов витамина К₃, вероятно, не имеет достаточной эффективности в отношении поздней геморрагической болезни новорожденного, поскольку, согласно нашим данным, заболеваемость среди здоровых новорожденных, получивших профилактическое введение, соответствует исторической, описываемой до внедрения массовой профилактики.

Гордюшина И. В., Крылова Т. В., Железнякова С. В.

ПОКАЗАТЕЛИ ФЕРРОПАНИЛИ В ДИАГНОСТИКЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У КАДРОВЫХ ДОНОРОВ КРОВИ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр крови»

Введение. ГБУЗ «ПОКЦК» в течение 5 лет (в период с 2010 по 2014 год) проводил диагностику по выявлению железодефицитных состояний у доноров крови. Была разработана специализированная подпрограмма в рамках программы «Развитие службы крови в Пензенской области», утвержденной Правительством Пензенской области, по выявлению данного состояния у доноров. Согласно разработанному алгоритму кадровым донорам из группы риска (наличие гемоглобина 120–130 г/л, частота донаций в течение календарного года 3 и более раз) было проведено дополнительное лабораторное обследование.

Цель работы. Создание необходимых условий для сохранения здоровья донороспособного контингента Пензенской области.

Материалы и методы. Статус метаболизма железа исследовался по следующим показателям: сывороточное железо, ОЖСС, трансферрин, растворимые рецепторы к ТФР, ферритин СРБ (для исключения воспалительных процессов), параметры эритроцитарного ряда,

характеризующие содержание и распределение гемоглобина в эритроцитах, характеристика ретикулоцитов с использованием биохимического анализатора COBAS INTEGRA 400+ и гематологического анализатора ХТ2000i.

Результаты и обсуждение. Всего за 5 лет было обследовано 3655 доноров. Результатом углубленного изучения параметров метаболизма железа, на фоне пограничных показателей гемоглобина и достаточного количества эритроцитов и гематокрита, у 37% доноров было выявлено снижение уровня ферритина, сывороточного железа, повышение ОЖСС и уровня растворимых ТФР, при этом показатели эритроцитарного ряда гематологического анализа характеризовались снижением MCV, MCH, MCHC. У 53% доноров феррокинетические показатели характеризовались значениями незначительным снижением или находились на пограничных референтных пределах. Однако такие гематологические показатели как MCV, MCH, MCHC

снижались от 8 до 15% от нормы. В результате проведенного лабораторного обследования у 37 и 53% доноров были диагностированы железодефицитная анемия легкой степени и латентный железодефицит. В связи с чем, по программе коррекции скрытых железодефицитных состояний у кадровых доноров крови в рамках действующей на тот период времени программы развития службы крови мы разработали и применили алгоритм, согласно которому обеспечивали доноров с выявленной анемией легкой степени и латентным железодефицитом

препаратами железа. В качестве лекарственного препарата применялся сорбифер дурулес (100 мг+60 мг) по схеме 2 таблетки два раза в день в течение двух недель с последующим обследованием через две недели после окончания приема препарата.

Заключение. Решением проблемы скрытого латентного железодефицита и железодефицитной анемии может стать введение дополнительных показателей на исследование метаболизма железа у доноров из группы риска, сохранение их здоровья и качества жизни.

Горенкова Л. Г., Мангасарова Я. К., Звонков Е. Е.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНОЙ ФОРМЫ СИНДРОМА СЕЗАРИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Синдром Сезари — редкий вариант кожных лимфом. Имеет самый неблагоприятный прогноз внутри всей группы. Характерна клинко-диагностическая триада признаков: эритродермия, поражение костного мозга, периферическая лимфаденопатия. В случае неудачи терапии индукции вероятность достигнуть противоопухолевый ответ крайне мала, при этом качество жизни пациентов значительно снижено ввиду генерализованного поражения кожных покровов, мучительного зуда, крупнопластинчатого шелушения и тяжелых вторичных инфекций. По этим причинам применение химиотерапевтического воздействия нежелательно и малоэффективно для этой группы пациентов, предпочтение отдается иммунной терапии. Одним из новых потенциально эффективных препаратов последнего времени являются ингибиторы контрольных точек. В исследовании 2 фазы эффективности пембролизумаба при рецидивах/рефрактерных формах грибовидного микоза и синдрома Сезари (CITN-10) продемонстрирована значительная клиническая активность препарата у пациентов, получивших ранее множество линий терапии. Общий ответ был достигнут в 38%, при этом медиана продолжительности ответа не была достигнута.

Материалы и методы. Мы представляем два клинических наблюдения с успешным результатом применения пембролизумаба.

Результаты и обсуждение. Пациент 1 — мужчина, 65 лет. Диагноз синдром Сезари, стадия IVA (T4N1M0B1), верифицирован в 2019 году, первые признаки заболевания с 2014 г. Применяемая терапия — интерферон, метотрексат в течение 6 месяцев, констатировано прогрессирование. Далее была использована таргетная терапия, в связи

с недостаточной эффективностью после 2 курсов, был добавлен гемцитабин. В результате — незначительная стабилизация, но пациента продолжал беспокоить мучительный зуд, плохое состояние кожных покровов. С декабря 2021 г. начата терапия пембролизумабом 2 мг/кг 1 раз в 21 день, после 6 введений была достигнута полная ремиссия, сохранился кожный зуд. Терапия продолжена до 1 года суммарно, кожный зуд регрессировал, ремиссия сохраняется (срок наблюдения 12 месяцев). Пациент 2 — женщина, 52 лет. Диагноз синдром Сезари, стадия IVA (T3N0M0B1) верифицирован в 2018 г., анамнез заболевания с 2015 г. Проводимая терапия — пегинтерферон в течение 4 лет с достижением и сохранением очень хорошей частичной ремиссии. Далее в связи с нарастанием количества клеток Сезари были присоединены сеансы экстракорпорального фотофереза, вновь достигнута стабилизация. Однако, через 8 месяцев развилось галопирующее прогрессирование заболевания с увеличением количества опухолевых клеток до 76%, тотальной эритродермией, крупнопластинчатым шелушением, усугублением инфекционного статуса. Было выполнено 2 введения пембролизумаба в стандартном режиме. В результате — снижение клеток Сезари на 20%, улучшение состояния кожного покрова. Лечение продолжено, как “bridge-терапия” перед аллогенной трансплантацией костного мозга.

Заключение. применение ингибиторов контрольных точек, в т.ч. пембролизумаба, в самых неблагоприятных случаях синдрома Сезари позволило достигнуть противоопухолевый ответ, что предполагает использование данной опции в терапии рецидивов, прогрессии кожных Т-клеточных лимфом без усугубления риска вторичных инфекций.

Горенкова Л. Г., Мангасарова Я. К., Кузьмина Л. А., Чабаяева Ю. А., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Т-клеточные лимфомы — объединенная группа редких и неблагоприятных по прогнозу лимфопролиферативных заболеваний, которые подразделяют на нодальные и экстранодальные варианты, к последней относят в том числе первичные кожные формы (грибовидный микоз (ГМ) и синдром Сезари (СС)). Применение системных подходов в лечении поздних стадий ГМ/СС не всегда позволяют достигнуть долгосрочных результатов, а продолженный рост опухоли во время проведения терапии, равно как и развитие крупноклеточной трансформации, является одним из самых неблагоприятных событий в течение заболевания. Медиана выживаемости таких пациентов составляет 11 месяцев. По данным системного метаанализа на основании 5 исследований, было показано, что выполнение именно аллогенной трансплантации костного мозга при продвинутой форме заболевания, демонстрирует ее потенциальную эффективность. Обобщенные показатели ОВ и БПВ составили 59 и 36% соответственно. Обобщенный показатель рецидива и смертности, не связанной с заболеванием, составил 47 и 19% соответственно. Остальная группа, так называемых некожных форм Т-клеточных лимфом крайне гетерогенна и включает 21 заболевание, большинство из которых недостаточно хорошо поддаются излечению при проведении индукционной терапии. Место клеточной терапии с применением аллогенной трансплантации в этой категории, как правило, обозначено в терапии рецидива или прогрессии болезни. По данным метаанализа публикаций, посвященных алло-ТКМ, при приме-

нии этого метода лечения возможность достигнуть 5-летнюю ОВ и БПВ составляет 51% и 45% соответственно, что свидетельствует о потенциальной эффективности и значимости алло-ТКМ.

Цель работы. Оценить эффективность алло-ТКМ на собственной когорте пациентов.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» 22 пациентам с Т-клеточными лимфомами выполнена алло-ТКМ — 14 — нодальные формы, 8 — ГМ/СС.

Результаты и обсуждение. Статус заболевания на момент трансплантации — прогрессия у 5 пациентов, стабилизация/ремиссия — 17 пациентов. У всех прогрессирующих пациентов количество линий терапии до алло-ТКМ было более 3, в то время как в других случаях от 1 до 3 максимально. Из 17 пациентов у 3 случился рецидив заболевания (у 2 пациентов с ГМ, но со снижением стадии заболевания (на момент алло-ТКМ — IVA-IVB, в рецидиве IIA) и отсутствием крупноклеточной трансформации. Таким образом, 5-летняя ОВ, БРВ и БСВ составили 77, 63 и 63% соответственно. Решающим фактором вероятности развития неблагоприятного события являлся статус по основному заболеванию на момент выполнения алло-ТКМ: 3-летняя ОВ и БРВ в зависимости от наличия или отсутствия ремиссии составили 100 и 89% против 50 и 25% соответственно.

Заключение. Результаты систематического обзора и наш собственный опыт показывают, что алло-ТКМ позволяет достичь

обнадеживающих показателей ОВ и БРВ; однако предлеченность, прогрессия и рецидив остаются основными причинами неудач. Вероятнее всего, при некоторых неблагоприятных формах нодальных ТКЛ, а также при поздних стадиях заболевания

ГМ/СС, неэффективности максимум 2 линий системной терапии, для молодых пациентов необходимо рассмотрение опции алло-ТКМ как можно более в ранние сроки до развития устойчивой резистентности.

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

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ КОЖНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ В ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичные кожные В-клеточные лимфомы — редкие клональные В-клеточные лимфопролиферативные заболевания с клинико-патоморфологическими особенностями, отличающимися от нодальных В-клеточных лимфом. В эту группу включены три основные нозологии — первичная кожная фолликулярная лимфома (ПК-ФЛ), первичная кожная лимфома из клеток маргинальной зоны (ПК-ЛМЗ), первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома (ПК-ДБККЛ). Первые два варианта имеют индолентное рецидивирующее течение и благоприятный прогноз в отличие от ПК-ДБККЛ, при которой обязательно применение системной химиотерапии.

Цель работы. Оценить варианты и результаты терапии первичных кожных В-клеточных лимфом.

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

Результаты и обсуждение. Распределение по нозологиям: 28% — ПК-ФЛ, 32% — ПК-ЛМЗ, 40% — ПК-ДБККЛ. Медиана возраста 58 лет. 5-летняя общая выживаемость (ОВ), бессобытийная (БСВ) и безрецидивная (БРВ) составили 90, 60 и 56% соответственно. Вероятность рецидива при индолентных вариантах составила 28%, при ПК-ДБККЛ — до 40,3% (при применении стандартной

химиотерапии). Известно, что в лечении ПК-ФЛ и ПК-ЛМЗ преобладают неинтенсивные подходы — лучевая терапия или монотерапия ритуксимабом, флударабин, бендамустин. Мы оценили на нашей когорте пациентов преимущество того или иного метода (лучевая терапия против ХТ): 5-летняя БСВ и БРВ составили 67 и 71% против 100% соответственно. Однако, при сроке наблюдения больше чем 5 лет у нескольких пациентов на ветви ХТ случились рецидивы и мнимое превосходство ХТ было «потеряно». В лечении ПК-ДБККЛ получены хорошие результаты при применении высокодозной химиотерапии: 5-летняя ОВ и БРВ на протоколе mNHL BFM-90 составила 100 и 83%, в то время как при применении программы R-CHOP/COP — 51 и 16%. При попытке выявления прогностических факторов в общей группе кожных В-клеточных лимфом нами не было получено достоверных отличий в выживаемости в зависимости от индекса пролиферативной активности (Ki-67 менее 10% и более 50%): 5-летняя БРВ 68% против 54%, единичных или множественных очагов (59 против 54%).

Заключение. Таким образом, ПК-ФЛ и ПК-ЛМЗ имеют благоприятный прогноз (5-летняя ОВ 100%), но несмотря на различный подход к терапии — постоянно рецидивирующее течение. ПК-ДБККЛ нуждается в проведении более интенсивных программ ХТ ввиду агрессивного клинического течения и неудовлетворительных результатов стандартной терапии.

Грачёв А. Е., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Гальцева И. В., Габеева Н. Г., Капранов Н. М., Цой Ю. А., Королева Д. А., Шухов О. А., Звонков Е. Е.

ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА ВЫСОКОГО РИСКА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 65 ЛЕТ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Макроглобулинемия Вальденстрема на сегодняшний день является неизлечимым заболеванием. Несмотря на успехи использования таргетных препаратов 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов из групп очень высокого и высокого риска составляет 36 и 47%, соответственно. Малое число полных ответов (ПО) на стандартную терапию и рецидивирующее течение диктуют необходимость поиска новых эффективных лечебных программ. Повышение эффективности терапии пациентов старше 65 лет с факторами неблагоприятного прогноза является актуальной задачей.

Цель работы. Изучение эффективности программы с использованием ритуксимаба, бортезомиба, бендамустина и дексаметазона (RBBd) у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема.

Материалы и методы. Включены 24 пациента, мужчин — 15, медиана возраста — 69 лет. Согласно RIPSSWM, 14, 6 и 4 пациента были в группах среднего, высокого и очень высокого риска соответственно. Гипервискозный синдром был у 8 (33%) пациентов, анемия у 22 (91,6%), Hb ср — 85 г/л (60–120 г/л), тромбоциты <100 тыс/мкл у 8 (33%), гемолиз у 3 (12,5%), криоглобулинемия у 5 (20,8%), ЛАП у 15 (62,5%), спленомегалия у 8 (33%), В-симптомы у 17 (70,8%). ЛДГ >250 Е/л — у 7 (29%), альбумин <30 г/л — у 12 (50%), β_2 -микроглобулин >4 мг/л у 17 (70,8%) больных. У двух пациентов была почечная недостаточность по причине специфического поражения почек. Средние значения PIGM — 34,5 г/л (3,6–77 г/л). Мутация MYD88 — L265P была у 19 (79,2%) и del17p у 1 (4,1%) пациентов.

Результаты и обсуждение. С декабря 2018 г. по июль 2023 г. 24 пациентам проведена терапия по программе RBBd. Ответ оценивали

Рис. 1 Кумулятивная частота достижения ОЧХО и ПО

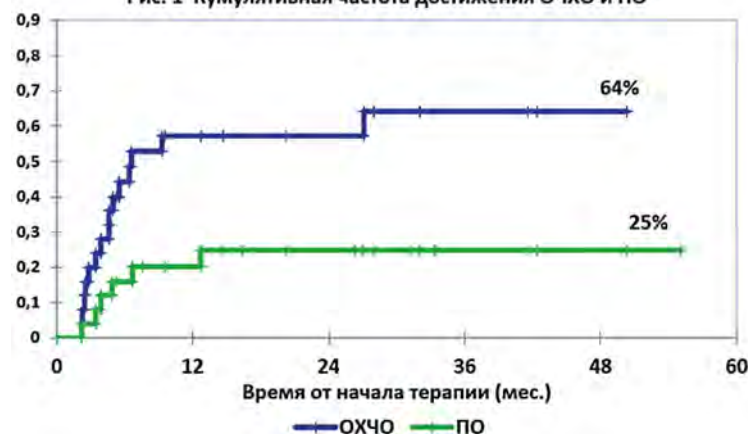
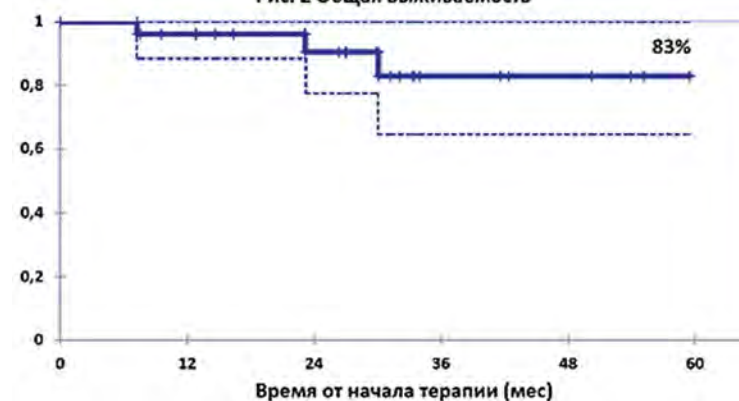


Рис. 2 Общая выживаемость



с использованием модифицированных критериев IWWM-6. Общий ответ составил 100%, частичный ответа (ЧО) достигли — 100%, очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — 64% и ПО-25% (см. рис. 1). Из двух пациентов с почечной недостаточностью в дебюте заболевания у одного функция почек восстановилась. Прогрессия заболевания произошла у одного пациента. Три пациента умерли, у всех был стабильный ответ, причина смерти — COVID-19 пневмония. При медиане наблюдения 30 месяцев, 5-летняя ОВ составила 83% (см. рис. 2).

Грачёв А. Е., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Цой Ю. А., Королёва Д. А., Звонков Е. Е.

ТРАНСФОРМАЦИЯ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА В ДБККЛ – НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ТЕРАПИЮ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гистологическая трансформация (ГТ) в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) происходит у 2 — 10% пациентов с МВ и является редким, малоизученным и грозным осложнением. ГТ характеризуется агрессивным клиническим течением и плохим прогнозом. Для терапии используют в основном СНОР подобные режимы, однако медиана выживаемости после ГТ составляет от 16 до 32 месяцев. Одновременное использование ингибиторов тирозинкиназы Брутона и BCL2 в сочетании с иммунохимиотерапией является потенциально высокоэффективным лечебным подходом для случаев ГТ.

Цель работы. Изучение эффективности ротирующей программы R-EPOCH/R-BAC в комбинации с ибрутином и венетоклаксом (RiVen-EPOCH/RiVen-BAC) при трансформации МВ в ДБККЛ.

Материалы и методы. Мы ретроспективно оценили результаты терапии 4-х пациентов с доказанной трансформацией в ДБККЛ наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ ФР с 2012 по 2020

рис.1 использование стандартной терапии при трансформации МВ в ДБККЛ

	IPSSWM	Время до ГТ	Кол-во линий ХТ до ГТ	tWIPi	del17p	Кол-во линий ХТ после ГТ	Продолжительность жизни после ГТ
Пациент 1	Высокий	26 мес	2	Высокий	+	2	1,5 мес
Пациент 2	Высокий	83 мес	2	Высокий	+	2	7 мес
Пациент 3	Высокий	33 мес	3	Высокий	-	1	1 мес
Пациент 4	Высокий	29 мес	3	Высокий	+	1	1 мес

рис.2 терапия по программе RiVen-EPOCH/RiVen-BAC при трансформации МВ в ДБККЛ

	IPSSWM	Время до ГТ	Кол-во линий ХТ до ГТ	tWIPi	Экстремедулярное/экстранодальное поражение	del17 p	BCL2	BCL6	C-MYC	Кол-во линий ХТ после ГТ	Медиана наблюдения 10 мес после ГТ
Пациент 1	Высокий	24 мес	1	средний	+	+	-	-	-	1	прогрессии нет, жив
Пациент 2	Высокий	0 мес	0	средний	+	-	+	+	-	1	прогрессии нет, жив
Пациент 3	Высокий	0 мес	0	средний	+	-	-	-	-	1	прогрессии нет, жив

Заключение. Программа терапии RBVd является эффективной и безопасной для пожилых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема, а также для пациентов моложе 65 лет из группы низкого риска. Эта терапия позволяет достигнуть глубоких более чем у половины больных и высоких показателей беспрогрессивной и общей выживаемости. Для дальнейшей оценки эффективности данного метода лечения исследование продолжается.

год. Возраст от 25 до 69 лет, время до ГТ — 26, 29, 33, 83 месяца. Все 4 пациента были в группе высокого риска по tWIPi, у троих обнаружена del17, мутация p53 у одного. В качестве терапии ГТ использованы стандартные режимы. Прогрессия произошла у всех пациентов, продолжительность жизни после ГТ составила 1 месяц у двух пациентов, 1,5 и 7 месяцев у остальных (см рис. 1) С января 2022 г. для случаев ГТ мы используем программу RiVen-EPOCH/RiVen-BAC. Включены три пациента. Возраст 65, 63 и 57 лет, два мужчины. Согласно R-IPSSWM все были в группе высокого риска. На момент трансформации все пациенты были в группе среднего риска по tWIPi. У всех пациентов было экстремедулярное/экстранодальное вовлечение: у одного очаговое поражение печени, у второго распространенный остеолитический процесс, у третьего специфическое поражение плевры и легкого, у всех была ЛАП, умеренная спленомегалия у двух пациентов. В-симптомы у всех пациентов. Лабораторные показатели были следующие: Hb 96 г/л (86–110), у одного пациента был лейкоцитоз до 12 тыс/мкл с лимфоцитозом 70%, средние значения IgM 12,9 г/л (4–19,3), ЛДГ >250 Е/л — у двух пациентов, альбумин <30 г/л — у всех, β-2-микроглобулин >4 мг/л у 2 больных. Мутация MYD88 — L265P была в двух случаях. При FISH исследовании костного мозга у одного пациента обнаружена del17, у второго мутации BCL6/3q27 и BCL2/18q21, у третьего пациента цитогенетических аномалий не было обнаружено.

Результаты и обсуждение. Троим пациентам проведена терапия по программе RiVen-EPOCH/RiVen-BAC, у всех пациентов достигнут полный метаболический ответ по данным ПЭТ КТ, нормализо-

валась картина периферической крови, следовая секреция IgM. При медиане наблюдения 10 месяцев признаков прогрессии нет. См рис. 2.

Заключение. Программа RiVen-EPOCH/RiVen-BAC является безопасной и эффективной лечебной стратегией для пациентов с трансформацией макроглобулинемии Вальденстрема в ДБККЛ.

Грибов В. В.¹, Ватутин Н. Т.², Скланная Е. В.²

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ СТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ В СОСТАВЕ СХЕМ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Городская больница № 2 г. Макеевки, ²ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» МЗ РФ

Введение. Повышение уровня глюкозы является одним из частых осложнений терапии глюкокортикостероидами (ГКС), которые снижают качество жизни пациентов.

Цель работы. Проанализировать частоту развития стероид-индуцированной гипергликемии (СИГГ) у больных лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), получающих ГКС в составе схем полихимиотерапии (ПХТ).

Материалы и методы. Были проанализированы уровни глюкозы у 65 пациентов без сахарного диабета в анамнезе, получавших лечение в химиотерапевтическом отделении Городской больницы № 2 г. Макеевки с 06.2022 г. по 12.2022 г. В исследование было включено 39 мужчин (60,0%) и 26 женщин (40,0%) в возрасте от 27 до 85 лет (средний возраст 64 (58;73) года). Из них неходжкинскими лимфомами страдала 34 пациента (52,3%), множественной миеломой — 16

(24,6%), лимфогранулематозом — 10 пациентов (15,4%), хроническим лимфолейкозом — 5 пациентов (7,7%). Преднизолон в составе схем ПХТ получили 44 пациента (67,7%): по схеме СНОР 12 человек (18,5%), RCHOP — 18 (27,7%), BEACOPP — 9 (13,9%), RCVP — 5 (7,7%). Дексаметазон получил 21 пациент (32,3%): в схеме CD 6 человек (9,2%), RGDOX — 2 (3,1%), DHAP — 1 (1,5%), RDHAP — 1 (1,5%), VD — 8 (12,3%), BDL — 3 (4,6%). Уровень глюкозы в сыворотке определялся дважды — перед началом лечения и после окончания терапии. Критерием СИГГ являлось повышение уровня глюкозы >6,1 ммоль/л по результатам второго измерения при нормальном исходном.

Результаты и обсуждение. СИГГ развилась у 29/65 пациентов (44,6%, 95% ДИ 32,6–57,0%). Из них 12/39 случаев составили мужчины (30,8%, 95% ДИ 17,1–46,5%), 17/26 — женщины (65,4%, 95% ДИ

45,4–82,8%). Частота развития СИГГ среди женщин была достоверно выше ($p=0,014$). При применении дексаметазона СИГГ отмечалась у 6/21 пациентов (28,6%, 95% ДИ 10,9–50,6%). При использовании преднизолона СИГГ была выявлена у 23/44 пациентов (52,3%, 95% ДИ 37,2–67,1%). Достоверных различий в частоте развития СИГГ среди пациентов получавших дексаметазон и преднизолон выявлено не было ($p=0,124$). Среди пациентов, принимавших преднизолон, 5/9 СИГГ случаев были зарегистрированы после схемы ВЕАСОРР (55,6%, 95% ДИ 19,4–88,5%), 17/30 случаев после СНОР/РСНОР

(56,7%, 95% ДИ 38,1–74,3%), статистически значимых отличий не выявлено ($p=0,743$).

Закключение. Частота развития СИГГ среди больных с ЛПЗ составляет 44,6% (95% ДИ 32,657,0%). Достоверно чаще СИГГ регистрируется среди женщин (65,4%, 95% ДИ 45,482,8%) по сравнению с мужчинами (30,8%, 95% ДИ 17,1–46,5%, $p=0,014$). Достоверных различий между пациентами, получившими дексаметазон и преднизолон, а также разные наиболее часто используемые схемы ПХТ выявлено не было ($p=0,124$ и $p=0,743$ соответственно).

Гришина Г. В., Касьянов А. Д., Ласточкина Д. В., Сидоркевич С. В.

ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У ДОНОРОВ СО СНИЖЕНИЕМ УРОВНЯ ФЕРРИТИНА В КРОВИ

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

Введение. В структуре причин временного отстранения от донаций одной из частых является снижение содержания гемоглобина в крови потенциальных доноров. Частота отводов достигает 5,0–8% среди пришедших на донорский пункт. Здоровые доноры крови теряют примерно 236 мг железа при каждой донации, и около 11% регулярных доноров имеют сниженные запасы железа. Целесообразна углубленная оценка состояния обмена железа у доноров крови и ее компонентов.

Цель работы. Изучение показателей обмена железа в группах риска раннего развития латентного железодефицита.

Материалы и методы. Группа обследованных доноров состояла из 174 человек: 101 мужчина и 73 женщины (61,5% — 25–45 лет). Обследование доноров включало оценку уровня гемоглобина, сывороточного ферритина (СФ), трансферрина, растворимых рецепторов трансферрина. Гемоглобин у нижней границы нормы и пороговые значения СФ являлись критериями риска развития латентного железодефицита (ЛДЖ). В группу риска вошли: 58,3% молодых доноров-женщин, сдающих кровь 1–2 раза в течение года и 54,4% женщин, сдающих тромбоциты методом афереза, а также 66,6% доноров-мужчин, и 50% женщин, сдающих кровь регулярно в течение 4 и более лет.

Результаты и обсуждение. Показатели гемограммы у всех доноров практически не отличались от референтных значений. Влияние на метаболизм железа оказывали пограничные допустимые цифры гемоглобина перед донацией крови или тромбоцитов (17,2%), количество донаций (от 6 до 10) и длительность донорского стажа (≥ 4 года). При оценке интенсивности изменений показателей запасного и транспортного железа были проанализированы 228 отклонений от референтного диапазона. Анализ полученных результатов позволил констатировать, что показатели обмена железа могут служить критерием выявления ЛДЖ у доноров только в сочетании с уровнем СФ, который был выбран в качестве наиболее информативного показателя. Содержание СФ ниже референтных значений выявлялось у доноров всех групп, за исключением первичных доноров-мужчин. Среди 101 обследованного мужчины скрытый дефицит железа был выявлен у 39 человек (38,6%). Еще более выраженные нарушения тканевых запасов железа со снижением – диагностированы у 32 (43,8%) женщин. Цифры СФ, характеризующие истощение запасов железа (<15 мкг/л), выявлены у 14 доноров-мужчин (13,9%) и 19 женщин (26%). Из 71 донора со сниженным уровнем СФ – у 30 человек диагностирован пограничный гемоглобин. Подтверждена связь между увеличением частоты донаций и понижением уровня СФ. Истощение запасов железа выявлено в группе молодых доноров-женщин между 2 и 6 донациями и у мужчин с 10 и более кроводачами.

Закключение. С увеличением донорского стажа частота выявления ЛДЖ в группе обследованных доноров нарастает, что делает актуальной разработку мероприятий по профилактике нарушений обмена железа. Для своевременной диагностики нарушений обмена железа даже при нормальном содержании гемоглобина у доноров необходим контроль уровня СФ.

Таблица 1. Частота отклонений от референтных значений показателей обмена железа и пограничный гемоглобин у доноров с разным видом и количеством донаций

Показатель, единица измерения	Первичные, абс., %	Сдающие 1–2 раза, абс., %	Регулярные 3 года, абс., %	Регулярные 4 года, > абс., %	Смешанные донации, абс., %	ТАФ, абс., %	Референтный диапазон
	Мужчины						
	n=15	n=12	n=9	n=27	n=13	n=25	
СЖ мкмоль/л	1 ↓ (6,7%)	–	2 ↓ (22,2%)	6 ↓ (22,2%) 4 ↑ (16,7%)	2 ↓ (15,4%) 2 ↑ (15,4%)	3 ↓ (12%) 1 ↑ (4%)	9,5–30,1
СТ г/л	–	–	2 ↑ (22,2%)	3 ↑ (11,1%)	1 ↑ (7,7%)	1 ↑ (4%)	2,0–3,6
ОЖСС мкмоль/л	–	1 ↑ (8,3%)	6 ↑ (66,7%)	8 ↑ (30,8%)	2 ↑ (15,4%)	5 ↑ (20%)	45,3–77,1
НЖСС мкмоль/л	–	–	1 ↑ (11,1%)	1 ↓ (3,8%) 1 ↑ (3,8%)	2 ↓ (15,4%) 1 ↑ (7,7%)	1 ↓ (4%) 2 ↑ (8%)	22,3–70,1
Ферритин мкг/л	–	4 ↓ (33,3%)	3 ↓ (33,3%)	18 ↓ (66,6%) *	4 ↓ (30,8%)	9 ↓ (36,0%) *	29,9–400,0
КНТЖ %	1 ↓ (6,7%) 1 ↑ (6,7%)	2 ↓ (16,7%) 2 ↑ (16,7%)	5 ↓ (55,5%) *	8 ↓ (30,8%) 2 ↑ (7,7%)	3 ↓ (23,1%) 2 ↑ (15,4%)	3 ↓ (12%) 1 ↑ (4%)	16–50%
рТФР мг/л	–	2 ↑ (16,7%)	2 ↑ (22,2%)	4 ↑ (16,7%)	–	1 ↑ (4%)	2,2–5,0
HGB г/л	1 ↓ (6,7%)	1 ↑ (8,3%)	2 ↓ (22,2%)	4 ↓ (16,7%)	1 ↓ (7,7%)	1 ↓ (4%)	130–180
Количество донаций	0	1–2	8,44±1,01 (4,0–13,0)	26,73±2,5 (6,0–56,0)	25,24±0,87 (5,0–57,0)	25,88±3,3 (5,0–70,0)	0–100
Женщины							
n, чел.	n=14	n=12	n=6	n=24	n=6	n=11	–
СЖ мкмоль/л	1 ↓ (7,1%) 3 ↑ (21,4%)	4 ↓ (36,4%) 1 ↑ (8,3%)	–	3 ↓ (12,5%) 1 ↑ (4,2%)	2 ↓ (33,3%) 2 ↑ (33,3%)	1 ↓ (9,1%) 1 ↑ (9,1%)	10,7–32,2
СТ г/л	–	1 ↑ (8,3%)	1 ↑ (16,7%)	2 ↓ (8,3%)	–	1 ↑ (9,1%)	2,0–3,6
ОЖСС мкмоль/л	–	6 ↑ (50%)	3 ↑ (50%)	6 ↑ (25%)	2 ↑ (33,3%)	2 ↑ (18,2%)	45,3–77,1
НЖСС мкмоль/л	4 ↓ (28,6%)	–	1 ↑ (16,7%)	1 ↑ (4,2%) 1 ↓ (4,2%)	2 ↓ (33,3%) 1 ↑ (16,7%)	1 ↑ (9,1%)	22,3–70,1
Ферритин мкг/л	3 ↓ (21,4%)	7 ↓ (58,3%) *	2 ↓ (33,3%)	12 ↓ (50,0%) *	2 ↓ (33,3%)	6 ↓ (54,4%) *	19,9–300,0
КНТЖ %	1 ↓ (7,1%) 4 ↑ (28,6%)	5 ↓ (41,7%) 1 ↑ (8,3%)	1 ↑ (16,7%)	4 ↓ (16,7%) 2 ↑ (8,3%)	2 ↓ (33,3%) 2 ↑ (33,3%)	2 ↓ (18,2%)	16–50%
рТФР мг/л	–	1 ↑ (8,3%)	–	4 ↑ (16,7%)	–	1 ↑ (9,1%)	1,9–4,4
HGB г/л	3 ↓ (21,4%)	4 ↓ (36,4%)	2 ↓ (33,3%)	6 ↓ (25%)	2 ↓ (33,3%)	3 ↓ (27,3%)	120–165
Количество донаций	0	1–2	8,83±2,10 (3,0–12,0)	22,96±2,83 (6,0–60,0)	23,5±2,2 (5,0–60,0)	24,5±16,1 (3,0–103)	0–100

Примечание: * $p<0,01$ – значимые различия в сравнении с группой первичных доноров.

Таблица 2. Профилактические мероприятия для снижения риска железодефицита

Доноры с риском развития ЛДЖ	Стратегия снижения риска ЖДС у доноров
- Доноры возрастной группы <25 лет - Доноры с частыми донациями (>3 раз в год для мужчин и >2 раз в год для женщин) - Доноры со значениями гемоглобина, близкими к нижней границе нормы (в пределах 135 г/л для мужчин и 125 г/л для женщин)	1. Увеличение интервала между донациями (например, ≥6 месяцев, если не принимает препараты железа) 2. Измерение ферритина как основа для мотивации доноров к самостоятельному увеличению интервалов между донациями или рекомендовать прием препаратов железа

Гришина Г. В., Касьянов А. Д., Сидоркевич С. В.

РИСК РАЗВИТИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ У ДОНОРОВ КРОВИ

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

Введение. Проблема дефицита железа среди доноров является актуальной и напрямую влияет на обеспечение гемокомпонентами службы крови. Около 11% активных доноров имеют сниженные запасы железа, однако уровень гемоглобина длительное время может оставаться в допустимых пределах. При этом информация о состоянии запасов железа, при истощении которых развивается железодефицитная анемия, отсутствует. В свою очередь, анемия является противопоказанием к донорству и, следовательно, приводит к медицинским отводам от донаций.

Цель работы. Оценить состояние обмена железа у доноров цельной крови в зависимости от количества донаций.

Материалы и методы. Включено 130 доноров цельной крови, из них 75 мужчин и 55 женщин (медиана 35 лет). Исследовали показатели запасного и транспортного железа. Доноры разделены по группам: первичные и с количеством донаций: 1–2, 3–10 и более 10.

Результаты и обсуждение. В исследуемых группах не было выявлено значимых различий по уровню гемоглобина ($p > 0,05$). При анализе показателей обмена железа у доноров разных групп установлено, что средние значения СФ, и сывороточного железа соответствуют принятым нормативам. Значение ферритина снижалось с увеличением

количества донаций, цифры ферритина ниже референтных значений выявлялись практически во всех группах за исключением контрольной группы доноров — мужчин. Анализ данных по показателям метаболизма железа для доноров женского пола показал, что уже при первой донации крови у трех из них отмечалось снижение концентрации СФ. После третьей донации отмечено прогрессирующее снижение концентрации СФ у доноров — мужчин, при сопутствующем повышении уровней рТФР, и НЖСС. Установлено, что запасы железа по мере увеличения числа донаций постепенно уменьшаются. Показано значимое снижение СФ ниже референтных значений (28,1 мкг/л) после десяти донаций крови у доноров-мужчин. Изменения менее выражены у доноров-женщин, что вероятно связано с увеличением промежутка между донациями. Выявленное уменьшение концентрации СФ уже после второй донации крови у доноров-женщин с последующим его значимым снижением ниже референсного диапазона к 10 донации у мужчин, служит основанием для определения СФ при обследовании доноров. В группу риска развития железодефицитного состояния среди мужчин входят доноры, сдающие кровь ≥ 3 раз в 12 месяцев или имевших в сумме более десяти донаций, и доноры, имеющие уровень гемоглобина у нижней границы нормы. В группу риска среди женщин входят доноры, сдающие кровь ≥ 2 раз в 12 месяцев или имевших в сумме от двух до шести донаций. У них необходимо учитывать уровень ферритина, а при снижении ниже референтных значений расценивать как латентный дефицит железа.

Заключение. На основании полученных результатов можно сделать вывод о целесообразности определения СФ у первичных и регулярных доноров крови для ранней диагностики дефицита железа с целью предупреждения развития железодефицитной анемии и сохранения донорского контингента.

Таблица. Влияние количества донаций крови на обмен железа у доноров (M±SD)

Группы обследованных	Пол доноров	СФ (мкг/л)	рТФР (г/л)	НЖСС (мкмоль/л)	ОЖСС (мкмоль/л)
Первичные доноры (n=29)	Мужчины (n=15)	142,8±24,5 (33,3–379,0)	2,71±0,08 (2,15–3,3)	40,4±2,5 (21,7–57,7)	60,8±1,8 (49,6–75,3)
	Женщины (n=14)	33,3±4,5 (9,3–65,9)	2,72±0,07 (2,3–3,1)	35,5±4,17 (2,4–55,0)	61,2±1,3 (52,7–69,1)
Доноры с количеством донаций 1–2 (n=23)	Мужчины (n=12)	88,2±34,0* (8,5–296,0)	2,69±0,1 (2,3–3,5)	38,6±3,7 (22,0–64,1)	59,2±2,3 (52,2–77,8)
	Женщины (n=11)	17,38±3,2* (3,5–37,2)	2,87±0,15 (3,1–5,1)	53,9±3,5* (30,2–67,3)	70,2±3,8 (56,5–96,8)
Доноры с количеством донаций 3–10 (n=31)	Мужчины (n=20)	39,3±4,2* (13,0–91,5)	3,89±0,4 (3,3–5,3)	47,9±3,5 (15,3–73,9)	67,5±1,7 (54,4–82,2)
	Женщины (n=11)	26,15±6,2 (12,0–77,4)	4,28±0,26** (3,1–5,9)	53,1±4,7 (27,8–77,4)	74,0±3,5 (53,6–101,4)
Доноры с количеством донаций более 10 (n=47)	Мужчины (n=28)	28,1±4,4* (7,2–101,8)	4,19±0,2** (2,4–6,8)	54,3±3,5** (1,5–76,9)	72,9±1,6** (53,7–88,4)
	Женщины (n=19)	29,8±3,8* (9,0–69,9)	3,49±0,28 (1,9–6,4)	42,8±2,7 (21,8–65,6)	65,5±2,2 (46,6–82,3)

* $p < 0,01$ — различия с группой первичных доноров значимы.
** $p < 0,001$ — различия с группой после 1–2 донаций значимы.

Гришина Е. Ю., Желнова Е. И. Каримова Е. А., Зотина Е. Н., Якимец В. Н., Гаглоева Д. Э., Кондратьев В. И., Юсупова Э. Р., Барях Е. А., Мисюрин Е. Н.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БОРТЕЗОМИБ- И ЛЕНАЛИДОМИД-СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ. СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ГКБ № 52

ГБУЗ ГКБ 52

Введение. Пациенты, госпитализированные в круглосуточный стационар с впервые выявленной множественной миеломой (ММ), составляют крайне гетерогенную группу. На сегодняшний день существует несколько шкал, стратифицирующих этих пациентов по группам риска. Ежегодно эти шкалы модифицируются и обновляются. В мировом сообществе широко обсуждается вопрос первой линии химиотерапии в зависимости от наличия факторов высокого риска прогрессирования/рецидива ММ.

Цель работы. Оценить результаты лечения пациентов с впервые выявленной ММ в зависимости от выбранной схемы первой линии химиотерапии — часть пациентов получили терапию включающую бортезомиб (VCD, VD), часть — с добавлением леналидомида (VRD, RD).

Материалы и методы. С января 2022 г. по сентябрь 2023 г. в гематологическом стационаре ГКБ № 52 было пролечено 94 пациента с впервые диагностированной ММ с медианой возраста 65 лет (41–92). 74 пациента были пролечены по протоколам VCD, VD в качестве первой линии терапии. 19 пациентов — по протоколам с включением леналидомида VRD, RD. Все пациенты, получившие леналидомид имели факторы высокого риска (цитогенетические аномалии, 3 ст. по R2-ISS, мягкотканый компонент, гемодиализ). Частота общих ответов в группе пациентов с бортезомибом составила 26%

(ПР — 3%, ОХЧР — 23%), в группе с леналидомидом частота общих ответов составила 47% (ПР — 10%, ОХЧР — 37%). Частичный ответ был достигнут у 34% пациентов на бортезомибе, у 11% пациентов на леналидомиде. Стабилизация диагностирована у 28% пациентов на бортезомибе, у 10% на леналидомиде. Прогрессия и смерть были зафиксированы только в когорте пациентов без леналидомида (12%). Причинами смерти были инфекционные и венозные тромбоэмболические осложнения.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов на терапии с включением леналидомида (VRD, RD) отмечен более высокий процент достижения ПР и ОХЧР, в то время как ЧР и стабилизация чаще встречались среди пациентов, получающих бортезомиб. Таким образом, несмотря на то что в группе леналидомида были отобраны пациенты высокого риска, в данной когорте зафиксирована более высокая частота общих ответов, лучшая переносимость и отсутствие прогрессии.

Заключение. На этапе первичной диагностики пациентов с множественной миеломой необходимо оценивать все факторы неблагоприятного прогноза и стратифицировать пациента согласно современным системам стадирования. Стратификация рисков позволяет врачу определить пациентов высокого риска прогрессирования заболевания и на этапе первой линии терапии провести им леналидомид-содержащие схемы лечения.

Гурьянова М. А.¹, Шухова О. А.¹, Чельшева Е. Ю.¹, Петрова А. П.¹, Быкова А. В.¹, Немченко И. С.¹, Гаврилова Л. В.²,
Кузьмина Е. А.¹, Туркина А. Г.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ В РЕМИССИИ БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ С ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИЕЙ СНИЖЕННЫМИ ДОЗАМИ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ В РАМКАХ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ READIT-2020

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

Введение. Безопасность отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) у больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) со стабильным длительным глубоким молекулярным ответом (МО) была доказана в многочисленных исследованиях. В настоящий момент опубликовано лишь небольшое количество данных по результатам повторной отмены терапии ИТК, при этом результаты носят противоречивый характер. Данных по результатам возобновления терапии ИТК в сниженных дозах после потери большого молекулярного ответа (БМО) в ремиссии без лечения (РБЛ) в литературе нет.

Цель работы. Оценить выживаемость без потери БМО в РБЛ у больных с первой и повторной попыткой отмены терапии ИТК с предшествующим наблюдением на терапии сниженными дозами ИТК и оценить вероятность восстановления БМО при возобновлении терапии ИТК в сниженных дозах после потери БМО в РБЛ.

Материалы и методы. Исследование состоит из двух последовательных фаз: 1) наблюдение на сниженных дозах ИТК ≥ 12 месяцев (мес.); 2) наблюдение в ремиссии без лечения (РБЛ) (24 мес.). В фазу РБЛ включали пациентов с длительностью глубокого МО (как минимум МО4.5 непосредственно перед отменой терапии) ≥ 2 лет. Молекулярным рецидивом на любом этапе исследования являлась потеря БМО (BCR::ABL1 $> 0,1\%$).

Результаты и обсуждение. С 12.2019 по 12.2021 в исследование было включено 103 пациента. У 30 пациентов (29%) в анамнезе уже имела как минимум 1 отмена терапии ИТК. В РБЛ было включено 75 пациентов, из них у 20 больных (26%) в анамнезе уже была как минимум 1 попытка отмены терапии. Отмена терапии иматинибом была выполнена 47 пациентам, ИТК2 — 28 больным. Медиана (Ме) срока наблюдения в РБЛ составила 29 мес. (3–45 мес.). Выживаемость без потери БМО через 24 мес. после отмены терапии ИТК в общей группе пациентов составила 50%. Выживаемость без потери БМО через 24 мес. после отмены терапии иматинибом — 47%, после отмены терапии ИТК2 — 53% ($p=0,8$) (рис. 1). Выживаемость без потери БМО в общей группе больных с первой ($n=55$) и повторной ($n=20$) попыткой отмены терапии ИТК составила 54% и 40%, соответственно ($p=0,15$) (рис. 2). Возобновление терапии ИТК в сниженных дозах было выполнено 35 пациентам:

22 больным — иматинибом в дозе 200 мг/сутки, 13 больным — ИТК2 (8 — нилотинибом 200 мг/сутки, 2 — дазатинибом 25 мг/сутки, 3 — бозутинибом 200 мг/сутки). Вероятность восстановления БМО через 3 мес. в общей группе пациентов составила 67%; в группе больных, получавших иматиниб — 61%, ИТК2 — 76% (рис. 3). Всем пациентам ($n=10$), у которых к 3 мес. не был достигнут БМО, доза ИТК была повышена еще на +1 уровень. Через 6 мес. наблюдения у всех 35 пациентов был достигнут БМО.

Заключение. Повторная попытка отмены лечения является безопасной для больных ХМЛ с глубоким МО при регулярном молекулярном мониторинге. Не выявлено значимых различий в выживаемости без потери БМО при первой и повторной попытке отмены терапии ИТК, как в группе иматиниба, так и в группе ИТК2. Выявлены значимые различия в выживаемости без потери БМО при повторной отмене терапии ИТК в зависимости от срока наблюдения в РБЛ при предыдущем прекращении лечения.

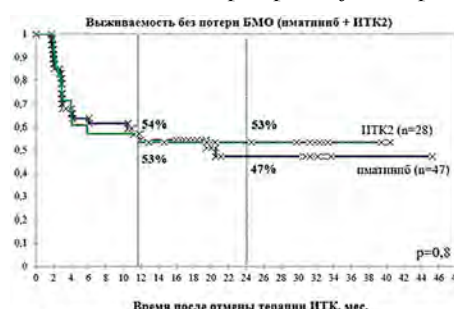


Рис. 1 Выживаемость без потери БМО после прекращения терапии иматинибом и ИТК2



Рис. 2 Выживаемость без потери БМО после прекращения терапии ИТК при первой и повторной попытке отмены терапии

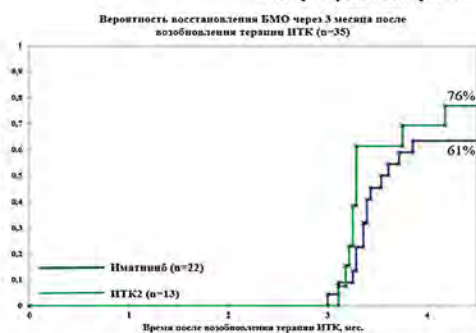


Рис. 3 Вероятность восстановления БМО через 3 месяца после возобновления терапии ИТК

Джулакян У. Л., Бойко Н. В., Менделеева Л. П., Левченко О. К., Галстян Г. М., Гальцева И. В., Двирнык В. Н., Ковригина А. М.,
Обухова Т. Н., Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Троицкая В. В., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н.

ПРАКТИКО-ОРИЕНТИРОВАННОЕ ОБУЧЕНИЕ КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Качество медицинской помощи (КМП) определено в ст. 2. п.21 ФЗ от 21.11.2021 г. № 323 ФЗ как совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи (МП), правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании МП, степень достижения запланированного результата, а ст. 10 регламентирует доступность и КМП, где одним из факторов, обеспечивающих КМП является наличие необходимого количества медицинских работников и уровнем их квалификации. Подход к оценке КМП А. Донабедиана основана на оценке элементов качества, в т. ч. с учетом квалификации кадрового обеспечения МП. Выездные мероприятия ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (далее — Центр) позволяют выявить проблемные области в оказании МП по профилю «гематология». Практико-ориентированные программы дополнительного профессионального образования (ДПО), реализуемые

в форме стажировки на рабочем месте, позволяют слушателю дублировать действия врача.

Цель работы. Разработка и реализация программ ДПО с целью повышения КМП в регионах РФ.

Материалы и методы. Материалами для создания программ ДПО служили выявленные дефекты при проведении экспертиз качества медицинской помощи, обращения главных внештатных специалистов гематологов субъектов РФ, аналитические материалы, профессиональный стандарт «Врача-гематолога», а также необходимость внедрения новых технологий, разрабатываемых в федеральных учреждениях. Разработка программ ДПО в Центре осуществлялась по ранее созданному макету.

Результаты и обсуждение. С 2019 года с учетом выявленной проблематики и недочетов КМП, были разработаны более 60 практико-ориентированных программ ДПО, реализуемые в форме

стажировки на рабочем месте, целью которых является обучение для повышения КМП. Все программы размещены на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования далее — Портал НМО). Всего на Портале НМО Центром размещены и реализуются более 260 программ ДПО. Программы разработаны по основным специальностям: гематология, трансфузиология, патологическая анатомия, анестезиология — реаниматология, клиническая лабораторная диагностика, лабораторная генетика и реализуются в т. ч. для смежных специальностей. Стажировка на рабочем месте позволяет дублировать действия врачей-специалистов; выполнение самостоятельных исследований, ведение пациентов, ознакомление и возможность заполнения медицинской документации, предоставляемой с планом индивидуального обучения. Наиболее востребованными были программы ДПО по трансплантационным технологиям, морфологической (гистологические исследования, цитологические

исследования), цитогенетической, иммунофенотипической диагностики, трансфузиологии. Динамика количества обучающихся представлена в таблице. Снижение количества обучающихся в 2020 году было связано с пандемией.

Заключение. С каждым годом в Центре все больше обучаются специалисты здравоохранения субъектов РФ. Практико-ориентированное обучение, на сегодняшний день, является перспективным направлением в обучении специалистов регионального здравоохранения, который позволяет повышать качество подготовки специалистов с целью оказания ими КМП

Таблица. Динамика обучения по программам ДПО в виде стажировки на рабочем месте

Годы	2019	2020	2021	2022	2023
Количество обучающихся	20	6	27	30	63

Джулакян У. Л.¹, Левченко О. К.¹, Хоменя Е. А.², Менделеева Л. П.¹, Гапонова Т. В.¹, Паровичникова Е. Н.¹

ПЕРВИЧНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ АККРЕДИТАЦИЯ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КВАЛИФИЦИРОВАННЫМИ КАДРАМИ»

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Первичная специализированная аккредитация как показатель выполнения федерального проекта «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами»

Введение. С целью реализации стратегических задач Указом Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 определен Национальный проект «Здравоохранение», одной из задач которой является ликвидация кадрового дефицита, реализация которой предусмотрена федеральным проектом «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами» (далее ФП). Одним из индикаторов ФП является доля специалистов, допущенных к профессиональной деятельности через процедуру аккредитации нарастающим итогом. Первичная специализированная аккредитация (ПСА) является новым способом допуска к медицинской деятельности и проводится с целью определения уровня подготовки специалиста для оказания качественной медицинской помощи. ПСА проводится в отношении выпускников программ ординатуры и дополнительных профессиональных программ (ДПО) — программ профессиональной переподготовки (ПП). На базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (далее — Центр) действует методический аккредитационный симуляционный центр (МАСЦ), который является не только частью образовательного комплекса, но и площадкой для проведения ПСА.

Цель работы. Анализ показателей ПСА.

Материалы и методы. Материалом для проведения детального анализа послужили документы, представленные в МАСЦ аккредитуемыми, аналитические документы, а также результаты анкетирования.

Результаты и обсуждение. Всего за период 2021–2023 гг. аккредитовано 189 специалистов, из которых 105 по специальности «гематология», 77 — по «трансфузиология», 3 — «нефрологии» и 4 — «па-

тологической анатомии». География аккредитуемых представлена не только субъектами РФ (Краснодарский, Приморский, Пермский края; Тамбовская, Тульская, Пензенская, Нижегородская, Самарская области, Татарстан, Кабардино-Балкарская Республика, Республика Хакасия), но и странами СНГ. ПСА заключалось в последовательном прохождении этапов, а выполнение 70% задания являлось показателем прохождения этапа. Со второй попытки ПСА прошли 4% аккредитуемых. Основными проблемами потери попытки являлись недостаточная подготовка к тестированию, неполное выполнение практических навыков. Более половины аккредитуемых, прошедшие ПСА со второй попытки обучались по программам ПП в негосударственных организациях. Анкетирование всех аккредитуемых указало отсутствие практической подготовки в период обучения в более 30% случаев, что связано с дистанционным обучением как в период пандемии, так и формальной стороной обучения в негосударственных организациях.

Заклучение. Показан успешный опыт реализации ПСА. Центр участвует в создании, экспертизе, актуализации тестовых заданий и ситуационных задач. Планируется расширение практических навыков — выполнение трепанобиопсии. Необходимо усилить государственный контроль качества образования коммерческими организациями, а также законодательное закрепление нормы обучения по программам ПП организациями, имеющие лицензию на осуществление образовательной деятельности по программам ординатуры и ДПО (по специальностям ПП), а также для формирования практических навыков в организациях должны быть созданы условия для симуляционного обучения.

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

ПРОГРАММЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ, РЕАЛИЗУЕМЫЕ В ФОРМЕ СТАЖИРОВКИ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Стремительное развитие современных диагностических технологий, подходов к лечению, требуют подготовку высококвалифицированных кадров здравоохранения с целью оказания качественной медицинской помощи, обеспечения доступности непрерывного медицинского и фармацевтического образования (далее — НМО), а также непрерывное совершенствование профессиональных компетенций. Стажировка является одной из форм реализации практико-ориентированного обучения и направлена на совершенствование и (или) получение слушателем новой компетенции, необходимой для выполнения профессиональных обязанностей по занимаемой или более высокой должности, и обеспечивает углубленное изучение проблемных вопросов практического здравоохранения, путем изучения инновационных подходов, современных диагностических

и лечебных технологий. ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (далее — Центр) с 2016 года является непосредственным участником реализации НМО путем работы на Портале НМО.

Цель работы. Анализ реализации практико-ориентированных программ обучения с использованием возможностей Портала НМО.

Материалы и методы. Создание программ дополнительного профессионального образования (ДПО) основывалось на компетентностный подход через внедрение практико-ориентированных видов и форм организации обучения (например, стажировка на рабочем месте). При создании программ учитывались необходимость внедрение новых диагностических и лечебных технологий, а также трудовые функции, описанные в профессиональном стандарте «Врач-гематолог». При создании программ не менее 50%

общеобразовательного времени были выделены на стажировку на рабочем месте, которая проводилась в ситуации реальной клинической практики. Обязательным требованием для реализации было размещение программ ДПО на портале НМО. Проанализированы реализации программ в виде стажировки на рабочем месте за 5 лет. Для проведения анализа использованы сведения, размещенные в личном кабинете Центра на Портале НМО.

Результаты и обсуждение. В Центре с 2016 года реализуются более 260 программ ДПО, более половины которых реализуются частично или полностью в виде стажировки на рабочем месте. Определение цели стажировки было с учетом запроса обучающегося как физического лица, так и медицинской. Отмечен высокий спрос на обучение по программам ДПО в виде стажировки на рабочем месте. Если в 2019 году количество обучающихся по 7 программам было 20 человек, то к 2023 году число обучающихся возросло до 63 человек по 17 программам ДПО (представлено в таблице). Наибольшим спросом пользуются программы ДПО: «Гематология»; «Актуальные

вопросы интенсивной терапии угрожающих состояний в гематологии»; «Актуальные вопросы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток»; «Актуальные вопросы иммуногистохимических исследований в гематопатологии»; «Актуальные вопросы иммунофенотипирования в гематологии».

Закключение. Показан успешный опыт реализации обучения по программам ДПО в форме стажировки на рабочем месте. Такая форма обучения является основой качественной подготовки квалифицированных кадров с целью оказания качественной медицинской помощи. Портал НМО как официальный источник позволяет получить различные аналитические материалы.

Таблица. Динамика обучения по программам ДПО практико-ориентированного направления

Годы	2019	2020	2021	2022	2023
Количество обучающихся	20	6	27	30	63
Программы стажировки	7	5	12	12	17

Джулакян У. Л., Бойко Н. В., Коробкова А. А., Левченко О. К., Менделеева Л. П., Паровичникова Е. Н.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ КАК ОСНОВА ПОДГОТОВКИ КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ С ЦЕЛЬЮ ОКАЗАНИЯ КАЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Приоритетным направлением современной политики государства в сфере здравоохранения является обеспечение граждан доступной, безопасной и качественной медицинской помощью. Система стандартизации — действенный механизм, направленный на совершенствование управления здравоохранением. Частью системы оказания качественной медицинской помощью является квалифицированный специалист здравоохранения, в подготовке которого система стандартизации должна играть непосредственную роль. Основными объектами стандартизации в здравоохранении являются: медицинские услуги; производство, условия реализации, качества, безопасности лекарственных средств и медицинской техники; требования к медицинскому персоналу; нормативная, учетная и отчетная документация. Процесс стандартизации напрямую затрагивает подготовку медицинский персонал, поэтому к медицинскому образованию должны предъявляться также единые принципы стандартизации. Стандартизация медицинского образования должна быть осуществлена с помощью выработки единых подходов, единых программ обучения.

Цель работы. Проведение анализа образовательных программ всех уровней высшего и дополнительного профессионального образования с целью определения проблемных разделов обучения по оказанию медицинской помощи при заболеваниях системы крови.

Материалы и методы. Проведен анализ 289 образовательных программ вузов по дисциплинам гематология, онкология с 2020 по 2023 г. Материалом для исследования служили предоставленные, а также размещенные в открытом доступе в сети «Интернет» рабочие программы (РП) дисциплин и образовательные программы.

Проводилась сравнение объема трудоемкости, полнота разделов преподавания дисциплины гематология на всех уровнях образования, а также преподавания раздела по опухолевым заболеваниям системы крови по специальности «Онкология». Анализ программ проводился на соответствие профессиональным стандартам и порядкам оказания медицинской помощи.

Результаты и обсуждение. Анализ часов, отведенных дисциплине «гематология» по специалитету позволил подготовить раздел в РП по специальностям «лечебное дело» и «общая врачебная практика» в методических рекомендациях, подготовленных совместно со ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Анализ учебных планов по специальности «Онкология» позволил определить необходимость дополнения и увеличения объема часов по гемобластозам, что должно соответствовать нормам профессионального стандарта и порядка оказания медицинской помощи, в части заболеваний по кодам МКБ-10 C81–C96. Анализ РП по специальности «Гематология» показал разнообразность учебного плана и отсутствия единого подхода к определению разделов преподаваемых дисциплин.

Закключение. Анализ образовательных программ показал о необходимости создания единых примерных образовательных программ, что подразумевает стандартизацию медицинского образования, с целью их внедрения в организации, реализующие образование на всех уровнях высшего и дополнительного образования, которые будут содержать единые обязательные условия реализации программ подготовки что является необходимым условием качественной подготовки специалистов для системы здравоохранения.

Долгополов И. С.¹, Рыков М. Ю.²

ВЛИЯНИЕ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ НА ДИАГНОСТИКУ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ

¹ГБУЗ Тверской области «Областная детская клиническая больница», ²Российский государственный социальный университет

Введение. Острый лейкоз (ОЛ) наиболее частая злокачественная патология у детей с частотой развития около 55–62 на 1 млн населения до 18 лет. Ранняя диагностика ОЛ у детей затруднена ввиду не специфичности первичных симптомов, которые часто скрываются под «масками» других заболеваний. Особенно эта проблема актуальна для городов с населением до 100 тыс. человек, где случай ОЛ у детей диагностируется 1 раз в 2–5 лет и отсутствует онкологическая настороженность среди врачей поликлинического звена.

Цель работы. Оценить отсрочку постановки диагноза в зависимости от региона проживания в Твери и Тверской области и его удаленности от Детской областной клинической больницы (ДОКБ).

Материалы и методы. В анализ включено 35 пациентов, госпитализированных в отделение онкогематологии ДОКБ Тверской области

за период с 2018 по 2023 г. с диагнозами: ОЛЛ, С91.0 — 30 (86%) пациентов, ОМЛ, С92 — 3 (9%), и ЛНКТ, С95.0 — 2 (5%). Средний возраст пациентов составил 61 мес. (5,1 год). Тромбоцитопения и анемия на момент диагноза обнаруживались у 76 и 78% соответственно. Лейкоцитоз $>20 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 58%, лейкопения $<3,5 \times 10^9/\text{л}$ у 15% пациентов. При этом у 100% пациентов, даже с нормальным уровнем лейкоцитов в крови, в периферической крови определялись бласты от 2 до 95%. В г. Тверь (группа 1) и Тверской области (группа 2) выявлено 16 (46%) и 19 (54%) больных соответственно. Средний возраст пациентов в группе 1 — 28,6 месяца, а в группе 2 — 72,3 месяца ($p=0,1$).

Результаты и обсуждение. В группах 1 и 2 ОЛЛ диагностирован в 14 (88%) и 16 (84%), ОМЛ у 1 (6%) и 2 (11%) и ЛНКТ у 1 (6%) и 1 (5%) случае, $p=0,6$, 0,7 и 0,95 соответственно. Отсрочка диагноза в общей

группе ($n=35$) <2 недель наблюдалась в 21 (60%) случае, 2–4 недели — в 7 (20%), ≥ 4 — ≤ 8 нед. — в 4 (11%) и >8 недель — в 3 (9%) случаях. Отсрочка диагноза среди пациентов, проживающих в г. Тверь и Тверской области, <2 недель отмечена в 7 (44%) против 13 (68%) случаях, 2–4 недели — в 6 (38%) против 3 (17%), ≥ 4 — ≤ 8 нед. — в 1 (6%) против 1 (5%) и >8 недель — в 2 (12%) против 2 (10%) случаях соответственно ($p=0,37$). Не отмечено достоверного влияния удаленности места проживания от детского учреждения 3 уровня, оказывающего специализированную помощь (ГБУЗ «ДОКБ»), на время постановки диагноза. При удалении <50 км отсрочка диагноза <2 нед., 2–4 нед.,

≥ 4 — ≤ 8 нед., >8 нед. наблюдалась в 36, 36, 21 и 7% соответственно. При удалении ≥ 50 — ≤ 100 км диагноз был поставлен в период 2–4 недели в 100% случаев. Отсрочка диагноза при проживании пациентов >100 км менее 2 нед., 2–4 нед., ≥ 4 — ≤ 8 нед., >8 нед. наблюдалась в 30, 30, 20 и 20% соответственно ($p=0,78$).

Закключение. Удаленность от ДОКБ г. Твери не оказала влияние на срок постановки диагноза ОЛ у детей, что достигается проведением ежедневных конференций с лечебными учреждениями области и быстрой госпитализацией детей с подозрением на онкогематологическую патологию в профильное отделение.

Долгополов И. С.¹, Рыков М. Ю.²

ВРОЖДЕННЫЙ Т- И НК-КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ С НАРУШЕНИЕМ В ЭКСПРЕССИИ БЕТА-ИНТЕГРИНА НА НЕЙТРОФИЛАХ У ПАЦИЕНТА С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *KMT2D*: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

¹ГБУЗ Тверской области «Областная детская клиническая больница», ²ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет»

Введение. Патогенные мутации в генах *KMT2D* или *KDM6A* связаны не только с классическим проявлением синдрома Кабуки (СК), характеризующимся постнатальной недостаточностью роста, дисморфическими чертами лица, аномалиями скелета и умственной отсталостью, но и характеризуются проявлениями общего вариабельного иммунодефицита, выявляемыми не менее, чем у 50% пациентов. У лиц с СК имеется склонность к рецидивирующим инфекциям и гипогамма-глобулинемии. Для пациентов этой когорты характерно развитие различных аутоиммунных заболеваний, обусловленных нарушением контроля со стороны иммунной системы.

Цель работы. Продемонстрировать сложности диагностики причин врожденного иммунодефицита у детей и представить алгоритм диагностического поиска.

Материалы и методы. Представлено клиническое течение резистентного инфекционного синдрома у ребенка 1,5 года, с формированием гранулематозной лимфоцитарной интерстициальной болезни легких (GLILD). Длительный анамнез резистентной бактериальной инфекции, микроцефалия, аутистические черты поведения, неврологические нарушения по типу гиперкинезов, заставили заподозрить

иммунодефицит в рамках наследственного генетически обусловленного синдрома. При этом у пациента не наблюдалось гипогамма-глобулинемии, характерной для СК. Незначительно повышенный уровень иммуноглобулинов, ответ на ранее проведенную вакцинацию и поликлональный репертуар В-лимфоцитов свидетельствовал об отсутствии нарушений в гуморальном звене иммунитета.

Результаты и обсуждение. При иммунофенотипировании выявлено отсутствие популяции Т-регуляторных клеток ($CD4^+CD25^+CD127^-$) и эффекторных НК-клеток ($CD16^+CD56^+CD3^-$) в периферической крови. Значимо снижены уровни $CD4^+CD3^+$ Т-лимфоцитов и индекс $CD4^+/CD8^+$. Кроме того, на клетках гранулоцитарного ряда отсутствовала экспрессия интегрин-бета ($CD18$). При полноэкзомном секвенировании выявлена делеция в экзоне 24-го гена *KMT2D*, что позволило поставить точный клинический диагноз.

Закключение. Необходимо всегда подозревать наличие врожденного иммунодефицита у детей с рецидивирующими бактериальными инфекциями, резистентными к терапии, особенно в комбинации с проявлениями психоневрологического дефицита, энтеропатиями и аутоиммунными заболеваниями.

Долгополов И. С.¹, Субботина Н. А.², Менткевич Г. Л.², Рыков М. Ю.²

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ДЕТЕЙ

¹ГБУЗ Тверской области «Областная детская клиническая больница», ²ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет»

Введение. Современные протоколы химиотерапии обеспечивают излечение до 90% детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Тем не менее, существует риск развития рецидива заболевания после программного лечения. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из основных существующих методов лечения рецидивов ОЛЛ. Показания к ТГСК при ОЛЛ продолжают пересматриваться вплоть до настоящего времени, так как совершенствуются протоколы лечения и выделяются новые подтипы заболевания, определяющие прогноз.

Цель работы. Повышение выживаемости детей с ОЛЛ.

Материалы и методы. В отделении детской ТКМ НИИ детской онкологии и гематологии с 2001 по 2019 г. аллогенная родственная ТГСК была проведена 64 пациентам с различными онкогематологическими заболеваниями крайне неблагоприятного прогноза: 29 (45%) с ОМЛ, 15 (23%) — с ОЛЛ, 5 (8%) — с ХМЛ, 8 (13%) — с ЮММЛ, 4 (6%) — рецидивов НХЛ, 1 (2%) — рефрактерных ЛХ, 2 (3%) — МДС. Медиана возраста пациентов на момент ТГСК составила 8 (1–19) лет. Поиск доноров осуществлялся в близкородственном окружении больных (родители и сиблинги). Оценка совместимости родственных доноров производилась по антигенам А, В, Сw первого класса HLA (типирование серологическим методом, либо ПЦР низкого разрешения), и по антигенам DRB1 второго класса HLA (ПЦР низкого разрешения). Выбор производился в пользу наиболее совместимого по системе HLA родственника с учетом совместимости крови по АВО, возрастных и весовых показателей донора и реципиента.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов, получивших режим кондиционирования перед аллогенной ТГСК, отмечена гематологическая токсичность 4 степени. Органная токсичность 3–4 степени зарегистрирована у 9% пациентов. Установление стойкого донорского кроветворения после аллогенной ТГСК произошло 55 (86%) пациентов. В среднем срок восстановления лейкоцитов $>1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ составлял 11 дней, тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$ — 12 дней. У 3 (4%) пациентов с рефрактерными острыми лейкозами и панцитопенией 3–4-й степени на момент начала режима кондиционирования, гематологического восстановления не произошло. Все дети погибли в раннем посттрансплантационном периоде от инфекции и прогрессирования лейкозов. У 6 пациентов с ЮММЛ ($n=5$) /МДС ($n=1$) было зарегистрировано восстановление собственного патологического кроветворения за счет вытеснения трансплантата опухолевым клоном в сроки от 2 до 7 недель после пересадки. На фоне стандартной иммуносупрессивной профилактики частота ОРТПХ III–IV степени не превысила 15% (только случаи гапло-ТГСК). Хроническая распространенная РТПХ регистрировалась у 24% пациентов, и в половине случаев она носила тяжелое течение. Из 64 пациентов живы 22 (34%) человека, одна пациентка потеряна из-под наблюдения. Медиана времени наблюдения за выжившими пациентами составляет 56,6 (3,1–182,8) мес. От рецидивов гематологических опухолей погибли 23 (36%) пациента.

Закключение. Трансплантация ГСК остается актуальной в детской онкологии и должна применяться в рамках программной терапии, исходя из анализа показаний и противопоказаний для каждого конкретного пациента, а также наличия/отсутствия подходящего донора.

Долгушина Ю. В. Кузнецова О. С.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ ТРИПЛЕТОМ IsaPD В ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (РРММ)

FAU3 НГКБ № 29

Введение. Формирование резистентности при рецидивирующем течении множественной миеломы на фоне лечения ингибиторами протеасом и иммуномодулирующими препаратами обуславливает необходимость применения таргетной терапии с использованием моноклональных антител к CD38.

Цель работы. Оценка эффективности терапии триплетом на основе моноклонального антитела CD38 в реальной клинической практики

Материалы и методы. В феврале 2018 г. пациентке (58 лет) был установлен диагноз: Множественная миелома IgA/каппа III A (Durie, Salmon) ISS I в НИИ Онкологии Томского НИМЦ. В дебюте: массивный остеодеструктивный процесс, плазматизация костного мозга 25%, М-градиент А-каппа 15,54 г/л, В2-мигрогобулин — 2,9 г/л. В I линии «VD»/«VCD» получен ЧО в 10.2018 г. От предлагаемой ауто-ТСКК пациентка отказалась, продолжена «VCD» до 03.2019 года, прекращена из-за развития токсической полинейропатии. С марта 2019 г. проводилась терапия золедроновой кислотой. В июне 2019 диагностирована прогрессия заболевания: М-градиент 3,2 г/л. С июля 2019 г. — II линии терапии «RD». В 06.2020 года остеомиелит нижней челюсти слева, ПХТ приостановлена. Август 2020 г. левосторонняя резекция нижней челюсти. Возобновлена ПХТ «RD» с декабря 2020 г. по октябрь 2022 г. Секрция IgA-каппа 6,18 г/л, парапротеин 1,16 г/л. С октября 2022 г. прогрессии заболевания: В-симптомы, оссалгии. Уровень парапротеина увеличился — 30 г/л; плазматизация костного мозга составила 45,0%; анемия. Пациентка госпитализирована в НИИ

онкологии г.Томска. ПХТ «BP» № 2. С 10.2022 г. до конца 01.2023 г. лечение не получала. Решение консилиума: «IsaPD». Пациентка госпитализирована в гематологическое отделение НГКБ № 29 г. Новокузнецка. 31.01.2023 г. Лабораторно: СОЭ 85 мм/ч, Нв 52 г/л Л 3,3 Тр 73,0; разовая протеинурия 0,32 г/л. Общий белок 112,5 г/л. С 01.02.2023г начата терапия «IsaPD», трансфузии эр. массы до марта 2023г. С марта 2023 г. отмечена анемия I степени, купированы лейкопения — 4,5, тромбоцитопения — 1 63,0. После нескольких курсов IsaPD отмечены: нормализация протеинограммы, уменьшение уровня парапротеина до 10,0 г/л. Диагностирован ЧО. В апреле пациентка перенесла двустороннюю инфаркт-пневмонию, в связи с чем лечение РРММ было отменено. Пациентка получила курс АБ-терапии, антикоагулянты. Терапия IsaPD была возобновлена с 05.05.2023 г. В июле 2023г был отмечен рецидив болей в нижней челюсти. По данным СКТ лицевого скелета: отрицательная динамика — увеличение размеров и появление участков деструкции в правых отделах нижней челюсти. Данные обследований (08.2023): парапротеин IgA каппа — 45,0 г/л, бета-2-мигрогобулин — 4,0 г/л. В миелограмме (04.10.23): плазматические клетки: проплазматциты — 18,0% плазматциты — 52,6% (суммарно 70,6%). Диагностирована прогрессия заболевания.

Результаты и обсуждение. Принимая во внимание данный клинический опыт, агрессивное течение РРММ требует детализированного подхода и выбора терапии.

Закключение. Необходимо раннее назначение таких опций, как ТГСК и применение схем на основе моноклональных антител.

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

ИЗМЕНЕНИЕ СВОЙСТВ СТРОМАЛЬНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ИЗ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДО НАЧАЛА ТЕРАПИИ

ФГБУ «НИИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Апластическая анемия (АА) характеризуется аплазией костного мозга (КМ), развивающейся в результате повреждения стволовой кроветворной клетки (СКК). Функционирование СКК происходит в тесной взаимосвязи со стромальным микроокружением КМ. *In vitro* выделяют два типа стромальных предшественников: мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (ММСК) и колониеобразующие единицы фибробластов (КОЕф). Функциональные свойства и экспрессия генов в стромальных предшественниках из КМ больных АА изменены. Однако взаимосвязь этих изменений с длительностью аплазии при АА не изучена.

Цель работы. Цель работы — охарактеризовать функциональные свойства и экспрессию генов в ММСК и КОЕф из КМ больных АА в зависимости от длительности заболевания.

Материалы и методы. Исследование включало 42 больных АА, разделенных на группы в зависимости от длительности заболевания до начала терапии: 1–6 месяцев (АА1), 7–8 месяцев (АА2), 9–43 месяца (АА3). В контрольную группу вошел 31 здоровый донор КМ (Д). После подписания информированного согласия образцы КМ больных и доноров использовали для получения ММСК и КОЕф по стандартной методике. Анализировали пролиферативные свойства ММСК и относительный уровень экспрессии генов (ОУЭ) в ММСК и КОЕф. Значимость различий определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента, статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Наиболее выраженные отличия в экспрессии генов в ММСК выявлены в группе АА3 по сравнению с остальными группами АА. ММСК АА3 характеризовались сниженным ОУЭ фактора комплемента Н (CFH), ростовых факторов (FGF2, TGFBI, TGFBI2), фактора транскрипции MYC, а также повышенным ОУЭ рецепторов ростовых факторов (FGFR1, FGFR2, PDGFRB). Изменения

ОУЭ этих генов ассоциированы с длительной аплазией КМ и указывают на нарушения пролиферативных свойств ММСК. Время удвоения популяции ММСК в этой группе повышено, а суммарная клеточная продукция — снижена, что свидетельствует о снижении пролиферативного потенциала и скорости деления этих клеток, однако различия недостоверны (таблица). При анализе экспрессии генов в КОЕф наиболее выраженные изменения по сравнению с другими группами АА выявлены в АА1. В КОЕф АА1 повышен ОУЭ ANGPT1, CFH, IL1R1, TGFBI2 и снижен ОУЭ HLA-DRA, IL-10 и SPPI. IL-10 в норме подавляет развитие иммунного ответа, а SPPI удерживает СКК в нише КМ. Нарушение экспрессии этих генов ассоциировано с наименьшей длительностью заболевания до начала лечения. В КОЕф группы больных АА с наименьшей длительностью заболевания выявлены нарушения в экспрессии генов, которые могут быть вовлечены в механизмы развития АА. Выраженные изменения ОУЭ в ММСК обнаружены в группе больных с наибольшей длительностью заболевания и могут быть следствием продолжительной аплазии КМ.

Закключение. На примере АА подтверждено взаимное влияние нормального функционирования кроветворных клеток и стромы КМ. Отсутствие полноценного кроветворения приводит к повреждению клеток стромального микроокружения. Показана взаимосвязь изменений в стромальных предшественниках с длительностью аплазии при АА.

Таблица. Пролиферативные свойства ММСК больных АА и здоровых доноров

Характеристика	Д (N=22)	АА1 (N=9)	АА2 (N=13)	АА3 (N=4)
Время удвоения популяции, дни	3,8±0,5	5,4±0,9	5,5±0,8	8,3±2,1
Суммарная клеточная продукция, ×10 ⁶ клеток	14,5±1,9	18,8±4,2	20,0±6,4	8,8±5,3

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

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) — редкое индолентное заболевание с рецидивирующим течением. По данным НМИЦ гематологии, группа больных с наличием морфологического фактора неблагоприятного прогноза (МФНП) — иммуногистохимического варианта с преобладанием THRLBCL-like (напоминающих В-крупноклеточную лимфому богатую Т-лимфоцитами) участков >50% от площади среза в субстрате опухоли составляет 21% и характеризуется низкой выживаемостью — 5-л ОБ-70%, БСВ-30%, а также развитием ранних рецидивов — 60% в течение 1 года наблюдения. Применение стандартной химиотерапии (R-BEACOPP-14, R-SHOP) позволяет достичь полных ремиссий лишь у 37% больных, таким образом необходима интенсификация лечения для этой категории пациентов. По данным литературы, экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками при НЛХЛП составляет не более 13%, но при THRLBCL-like морфологии она возрастает до 67%, а также возможна экспрессия PD-L1 клетками микроокружения, однако в настоящее время не описано случаев применения ингибиторов иммунных контрольных точек при лечении больных НЛХЛП.

Цель работы. Оценить эффективность программы R-BEACOPP-14 в комбинации с ниволумабом при лечении больных НЛХЛП группы неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы. В 2022–2023 гг. в НМИЦ гематологии проведено 8к R-BEACOPP-14 в комбинации с ниволумабом в дозе 40 мг четырем больным с МФНП >50% в субстрате опухоли, с последующей поддерживающей терапией ниволумабом 40 мг в течение 6 месяцев. Медиана возраста составила 38 лет. У всех пациентов отмечалась IV стадия заболевания с массивным опухолевым поражением, экстранодальным вовлечением печени, селезенки, костей, костного мозга. Предварительно всем пациентам выполнено иммуногистохимическое исследование с PD-L1.

Результаты и обсуждение. У четырех больных выявлена экспрессия PD-L1 частью опухолевых клеток, а также клетками микроокружения. У всех пациентов достигнута полная ремиссия заболевания, медиана наблюдений — 5 месяцев (1–12), 1 пациент завершил, троим продолжается поддерживающая терапия ниволумабом. Иммуноопосредованной токсичности не отмечено.

Заключение. Комбинация стандартной химиотерапии с ингибиторами иммунных контрольных точек может быть эффективной опцией, позволяющей повысить эффективность терапии больных НЛХЛП с неблагоприятным прогнозом, избежать высокодозной химиотерапии второй линии и сохранить резервы кроветворения, учитывая рецидивирующий характер течения заболевания. Необходимо дальнейшее наблюдение на большей группе больных.

Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Чабаяева Ю. А., Скидан Н. И., Мангасарова Я. К., Аль-Ради Л. С., Смирнова С. Ю., Пискунова И. С., Атрошенко Е. А., Кравченко С. К., Магомедова А. У.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДУКЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ BEACOPP-14 ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Классическая лимфома Ходжкина — самая частая лимфома, выявляемая у молодых взрослых. По результатам международных клинических исследований — одна из наиболее курябельных с возможностью излечения выше 90% независимо от стадии заболевания. В РФ при лечении распространенных стадий заболевания наиболее часто используется программа BEACOPP-14 и в настоящее время отсутствуют данные о ее эффективности на крупных когортах больных.

Цель работы. Оценка эффективности терапии больных с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) по программе BEACOPP-14 (на примере опыта одного центра).

Материалы и методы. Выполнен анализ результатов терапии 680 больных кЛХ с распространенными стадиями, которым проводилась терапия в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2006 по 2020 г. Медиана возраста составила 30 л (18–71 г.), м/ж 269/411 (40/60%), ст. IIB (bulky и/или экстранодальное поражение) — у 190 (28%), ст. III — у 123 (22%), ст. IV — у 337 (50%) больных. Гистологический вариант: нодулярный склероз NS I — у 342 (50%), NS II — у 279 (41%), смешанно-клеточный — у 45 (7%), лимфоидное истощение — у 5 (1%), богатый лимфоцитами — у 5 (1%) больных. Массивное опухолевое поражение выявлено у 210 (31%), экстранодальное поражение — у 361 (53%), В-симптомы — у 379 (56%) пациентов. 6 BEACOPP-14 курсов проведено 70% больных (IIB, III без bulky и без значимой динамики по КТ после 4 и 6 курса), 8 курсов проведено 30% больных (IIB, III, IV с bulky). Консолидирующая лучевая терапия в дозе 30 Гр проводилась на остаточные образования более 2 см (выполнена 53% пациентов).

Результаты и обсуждение. Полная ремиссия достигнута у 668 (98%) больных, частичная ремиссия — у 8 (1%), прогрессирование — у 4 (1%) больных. Рецидивы отмечены у 35 (5%) пациентов, из них — 26 (4%) — ранние, 9 (1%) — поздние. Вторичные опухоли

отмечены у 9 (1%) больных, летальность — 16 (2%). Общая 10-л выживаемость составила 98%, безрецидивная — 93%, бессобытийная — 91% при медиане наблюдения 65 мес. Не отмечено значимых различий в выживаемости в зависимости от числа курсов и проведения лучевой терапии. Статистически значимыми факторами неблагоприятного прогноза явились IV ст. заболевания, наличие экстранодального поражения и NS II гистологический вариант опухоли.

Заключение. Высокая эффективность режима BEACOPP-14 при лечении самой неблагоприятной группы больных с распространенными стадиями при низкой частоте развития вторичных

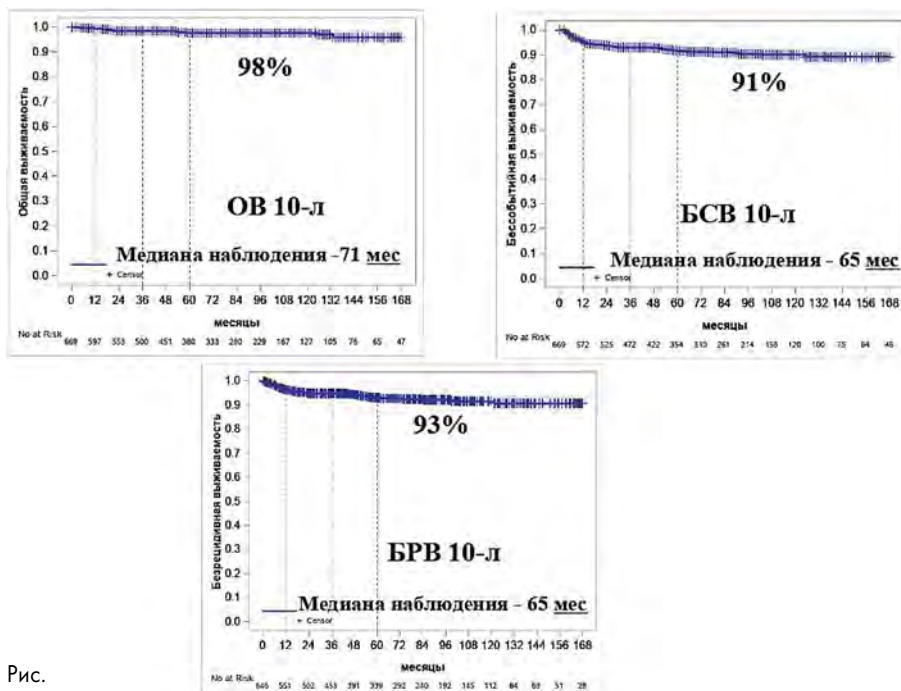


Рис.

опухолей, позволяет рассматривать вопрос о возможности дальнейшей деэскалации лечения — уменьшении числа курсов химиотерапии и воз-

можности отказа от консолидирующей лучевой терапии у большинства больных при применении ПЭТ-адаптированного подхода.

Дробинина А. П., Грачев А. Е., Рыжко В. В., Грибанова Е. О.

МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ (MGCS) С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. MGCS — гетерогенная группа доброкачественных моноклональных гаммапатий. Одним из органов-мишеней может являться кожа (MGSS). Диагностика зачастую вызывает значительные трудности из-за разнообразия клинических проявлений и сложности дифференцировки с другими заболеваниями. Своевременное установление диагноза позволяет увеличить эффективность терапии, избежать накопления лекарственной токсичности и жизнеугрожающих осложнений.

Цель работы. Демонстрация клинического случая лечения MGSS.

Материалы и методы. Пациентка Б., 44 лет, в августе 2020 г., после перенесенной ОРВИ, отметила покраснение кожи носа. Наблюдались дерматологами с диагнозом розацеа, проводилась местная терапия глюкокортикостероидами. Вскоре присоединились гиперпигментация кожи голеней, кистей, бугристость за счёт множественных папул, выпадение пушковых волос, угнетение мимики (маскообразное лицо), в подглазничной области единичные плоские ксантомы. В марте 2021 г. проведена биопсия кожи. Сосочковый и ретикулярный слои дермы фиброзированы, дезорганизованные коллагеновые волокна с отложением муцина, периваскулярная смешанно-клеточная инфильтрация. Установлен диагноз склеромикседемы. При обследовании ревматологом диагностировано вовлечение в патологический процесс до 70% кожи. При иммунохимическом исследовании выявлена моноклональная секреция парапротеина G-лямбда — 5,3 г/л. С мая 2021 г. проводилась последовательная терапия метилпреднизолоном, препаратом поливалентного иммуноглобулина, метотрексатом, ритуксимабом, без эффекта. Лечение тоцилизумабом переносила плохо. В феврале 2023 г. впервые обратилась к гематологу в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, при дообследовании секреция парапротеина G-лямбда составляла 5,5 г/л, в костном мозге выявлено 2,4% плазматических клеток, 0,78% из которых были с aberrантным иммунофенотипом. По результатам МРТ всего тела данных за специфические мягкотканые образования, остеодеструктивные изменения не получено. Выявлены признаки ангиопатии сетчатки. Эндокринной патологии нет. Был установлен диагноз MGCS с поражением кожи. С марта по октябрь 2023 г. проведено 6 курсов по программе VRCD (бортезомиб, леналидомид, циклофосфамид, дексаметазон) с мобилизацией аутологичных стволовых клеток после 4 курса на схеме VD-PACE.

Результаты и обсуждение. В результате лечения достигнут клинический ответ. Уменьшилось патологическое уплотнение кожи, регрессировала большая часть папулезных высыпаний, восстановился рост волос, увеличилась подвижность суставов кистей, расширилась мимика. Секреция парапротеина G-лямбда снизилась до 2,3 г/л, популяция плазматических клеток составила 0,8%, МОБ 0,045%. На данный момент пациентка ожидает выполнения трансплантации аутологических стволовых клеток.

Заключение. Выраженность клинических проявлений MGCS не всегда коррелирует с уровнем секреции парапротеина и процентом выявленных aberrантных клеток. Наш опыт подтверждает трудность своевременной диагностики MGSS, обращает внимание на необходимость разработки эффективных методов лечения таких пациентов.



Рис.

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

ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Восстановление В-клеточного иммунитета у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) занимает несколько лет, что сопряжено с рисками инфекционных осложнений.

Цель работы. Проанализировать субпопуляции В-лимфоцитов (Влф) и концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (Ig) у пациентов после алло-ТГСК на +30, +90, +180, +365 дни.

Материалы и методы. В исследование включены 53 пациента с гемобластомами после алло-ТГСК с июня 2021 по январь 2023 г. Медиана возраста 38 (18–64) лет. У всех пациентов констатировано приживление трансплантата. Группа контроля включала 50 доноров, медиана возраста 34,5 (21–54) года. Многоцветной проточной цитометрией исследованы субпопуляции Влф: Транзиторные, CD21low, Наивные, Непереклученные, Переклученные, Атипичные

Влф памяти, Плазмобласты, IgA, IgG Влф. С целью количественного определения сывороточных Ig проводили иммунохимическое (ИХ) исследование методом нефелометрии.

Результаты и обсуждение. Сравнение показателей пациентов и доноров представлены в таблице. На +30, +90 и +180 дни определялось сниженное число Влф. Оценка же пула Влф на +365 день показала нормальный уровень общего количества Влф, сопоставимый с уровнем Влф у доноров. Среди субпопуляций Влф на +90 день и далее наблюдалось повышение числа Транзиторных Влф. CD21low Влф снижены на +90 и на +180 дни и восстановились количественно на +365 день. Среди общего числа Влф популяция Наивных Влф оказалась преобладающей, была снижена на +90 день, но при дальнейшем наблюдении на +180, +365 дни уровень соответствовал норме. Отмечалось снижение Влф памяти на всех этапах. Плазмобласты оставались пониженными у пациентов на +90 и достигли нормы на +180 день. Исследование IgA и IgG Влф показало сниженные уровни IgA Влф памяти на +90, +180 дни с нормализацией на +360 день. Значимых различий по уровню IgG Влф памяти не наблюдалось. При ИХ исследовании сывороточных IgA, IgM, IgG, отмечалось снижение концентрации IgG и IgA только на +90 день. В других контрольных точках отклонений не выявлено.

Заключение. Для более точной оценки динамики восстановления В-клеточного звена иммунитета у пациентов после алло-ТГСК требуется дальнейшее наблюдение и развитие методов оценки гуморально-го иммунитета у данной группы пациентов.

Таблица. Значения параметров пациентов после алло-ТГСК и доноров

Пациенты	+30, N=53	+90, N=44	+180, N=43	+365, N=33	Доноры, N=50
Общее количество Влф, Медиана (интервал)	0 (0-0)	67 (9-107)	109 (54-209)	204 (88-345)	206 (137-256)
Транзиторные Влф, Медиана (интервал)	0 (0-0)	8 (3-15)	10 (4-22)	9 (3-19)	5 (2-7)
CD21low Влф, Медиана (интервал)	0 (0-0)	1 (0-3)	5 (2-15)	10 (7-22)	9 (6-11)
Наивные Влф, Медиана (интервал)	0 (0-0)	58 (9-98)	93 (34-186)	143 (40-271)	109 (73-146)
Непереключенные Влф памяти, Медиана (интервал)	0 (0-0)	3 (1-6)	4 (2-8)	9 (5-19)	36 (22-57)
Переключенные Влф памяти, Медиана (интервал)	0 (0-0)	1 (0-3)	5 (2-8)	11 (6-19)	39 (25-57)
Атипичные Влф памяти, Медиана (интервал)	0,0 (0,0-0,1)	0,7 (0,2-1,4)	5,4 (1,4-8,6)	5,4 (2,5-12,5)	6 (3-8)
Плазмобласты, Медиана (интервал)	0,0 (0,0-0,0)	0,6 (0,1-2,1)	4,2 (1,0-8,6)	2,3 (1,3-4,2)	3 (2-4)
IgA Влф, Медиана (интервал)	0,00 (0,00-0,01)	0,09 (0,02-0,55)	0,56 (0,20-1,27)	1,25 (0,42-2,69)	1,0 (0,5-1,5)
IgG Влф, Медиана (интервал)	0,00 (0,00-0,01)	0,25 (0,06-0,82)	0,45 (0,15-0,84)	0,30 (0,18-0,62)	0,7 (0,3-1,2)
					ИХ, норма МЕ/мл
IgG в сыворотке, Медиана (интервал)	103 (77-137)	82 (64-122)	102 (68-144)	118 (89-155)	95-235
IgA в сыворотке, Медиана (интервал)	78 (38-128)	53 (20-138)	60 (33-120)	55 (40-97)	55-250
IgM в сыворотке, Медиана (интервал)	65 (30-117)	61 (36-96)	107 (59-165)	110 (71-144)	60-405

Дубова О. Е., Рисинская Н. В., Васильева В. А., Дубняк Д. С., Никулина Е. Е., Юшкова А. А., Кузьмина Л. А., Судариков А. Б.

ДОНОРСКИЙ ХИМЕРИЗМ В КЛЕТКАХ КРОВИ И В СВОБОДНО ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ДНК ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Свободно циркулирующая ДНК (сцДНК) попадает в плазму крови из разных клеток организма в результате некроза, апоптоза и активной секреции. Поэтому у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в сцДНК обязательно присутствуют фрагменты ДНК самого пациента даже при полном донорском химеризме в периферической крови (ПК) и костном мозге (КМ). Мы предположили, что доли сцДНК пациента в ремиссии и при рецидиве или отторжении трансплантата будут различаться, и определение химеризма в сцДНК поможет в раннем выявлении неблагоприятных событий.

Цель работы. Оценка показателей донорского химеризма в сцДНК и мононуклеарах ПК и КМ у пациентов после алло-ТГСК; сравнение полученных результатов с клинической картиной.

Материалы и методы. Исследованы образцы ДНК из ПК и КМ, и сцДНК плазмы от 27 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК в НМИЦ гематологии за период с 01.01.2013 по 01.11.2023. В проект включены пациенты с онкогематологическими заболеваниями (90% острые лейкозы). Медиана возраста составила 36,5 лет

(19–65), 15 женщин (55%), 12 мужчин (45%). Плазму крови получали из цельной крови, сцДНК из плазмы выделяли при помощи коммерческого набора QIAamp DNA Circulating Nucleic Acid Kit (Quagen, Германия). Для определения химеризма в ПК использовали ДНК из осадка клеток крови, полученного при отделении плазмы центрифугированием. Образцы костного мозга у большинства пациентов отбирали непосредственно после забора крови. STR-профили ДНК исследовали методом ПЦР (набор COrDIS Plus (ООО «Гордиз», Россия)), химеризм анализировали в программном обеспечении GeneMapper v.4 (Applied Biosystems, США).

Результаты и обсуждение. Было показано, что при полном донорском химеризме в ПК и КМ доля донора в сцДНК у пациентов, находящихся в длительной ремиссии (более трех лет), определяется в пределах 75–95% (рис. 1). Снижение доли донора в сцДНК ниже 70% соотносится с неблагоприятными клиническими событиями (табл.). Пациенты № 1–6 при полном донорском химеризме в ПК и КМ (более 95% донора в ПК) имели химеризм в сцДНК от 14 до 70% донора (медиана 45%) (рис.1). У пациентов № 1–3 был констатирован рецидив заболевания, в том числе экстрамедуллярный. У пациентов № 4, 5 было констатировано отторжение трансплантата через три-четыре недели после проведения анализа. Отдельно нами проанализирован случай развития миелодиспластического синдрома (МДС) у пациентки № 7: доля донорской сцДНК составила 83%, что характерно для пациентов в длительной ремиссии, доля донора в ПК и КМ была 100%, однако определялась популяция бластных клеток в КМ 8–10%. Анализ химеризма в селектированной популяции опухолевых клеток выявил 100% донорский химеризм и подтвердил донорское происхождение МДС.

Заключение. Доля донорской сцДНК в плазме ниже 70% связана с развитием неблагоприятных событий: отторжением трансплантата или рецидивом. Однако для оценки прогностической значимости химеризма в сцДНК требуется исследование на расширенной выборке пациентов.

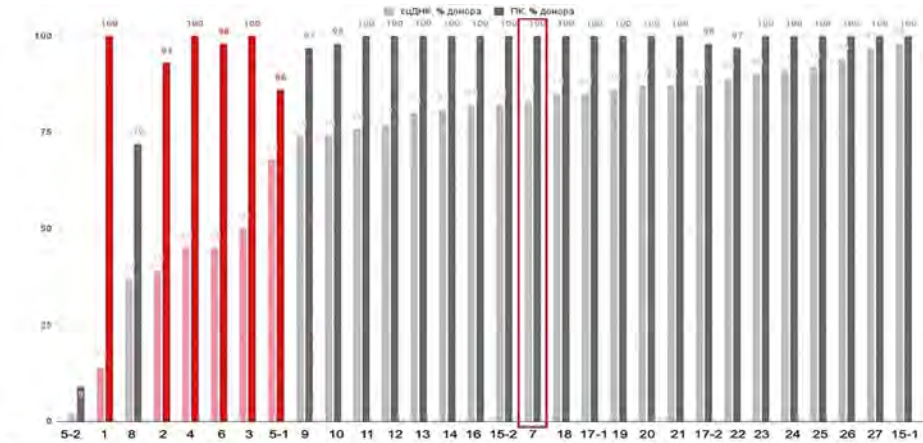


Рисунок 1. Диаграмма распределения доли донорской ДНК в сцДНК и ПК в когорте пациентов после алло-ТГСК. Ось X – номера пациентов, ось Y – % донорского химеризма, яркие столбцы – химеризм в ПК, бледные столбцы – химеризм в парных ПК образцах сцДНК; красные столбцы – сниженный уровень донорской сцДНК связан с неблагоприятными событиями, серые столбцы – ремиссия, полный донорский химеризм, пациент 7 – МДС, развившийся из клеток донора.

Таблица. Клинические характеристики и значения химеризма (% донора) в сцДНК, ПК и КМ у пациентов группы с выявленными неблагоприятными событиями

Номер пациента	Пол, Возраст	Диагноз	Срок после алло-ТГСК, дни	Химеризм, % донора в сцДНК	Химеризм, % донора в ПК	Химеризм, % донора в КМ	Выявленные особенности на момент исследования
1	ж, 62	ОМЛ	548	14	100	98	Экстрамедуллярный рецидив заболевания
2	ж, 47	ОМЛ	166	39	93	95	Рецидив заболевания
3	м, 19	ОМЛ	218	50	100	100	Экстрамедуллярный рецидив заболевания
4	ж, 28	ОМЛ	100	45	100	100	Отторжение трансплантата через 3 недели после проведения анализа

Номер пациента	Пол, Возраст	Диагноз	Срок после алло-ТГСК, дни	Химеризм, % донора в сцДНК	Химеризм, % донора в ПК	Химеризм, % донора в КМ	Выявленные особенности на момент исследования
5	м, 28	ОМЛ	117	68	86	93	Отторжение трансплантата через 1 месяц после проведения анализа
6	м, 23	ХМЛ	62	45	98	99	Персистенция смешанного кроветворения, в дальнейшем после трансфузии донорских лимфоцитов восстановление полного донорского кроветворения
7*	ж, 51	ОЛЛ	1126	83	100	100	МДС трансплантата

Дзячук Е. Е.¹, Агеева Т. А.², Нечунаева И. Н.³

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ПОСТРАДИАЦИОННОЙ АНГИОСАРКОМЫ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

¹АНО РЦ ВМТ, ²ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ³Новосибирский городской гематологический центр

Введение. Пострадиационная ангиосаркома — редкий подтип вторичной ангиосаркомы, которая возникает в ранее облученных тканях. Частота заболевания среди пациентов, получивших лучевую терапию, составляет 0,03–0,14%. Возникает опухоль в среднем через 6–7 лет после проведенного лечения. Большинство описанных в литературе случаев демонстрируют возникновение опухоли у пациентов после терапии рака молочной железы и характеризуется поражением кожи, реже ткани молочной железы. Встречаются сообщения о поражении опухолью висцеральных органов и перикарда. Причина возникновения постлучевой ангиосаркомы связана с необратимым повреждением ДНК с широким спектром генетических аномалий, возникающим в результате облучения. Практически во всех случаях выявляется амплификация гена MYC (8q24). Опухоль имеет неблагоприятный прогноз — более половины пациентов погибают в течение года после постановки диагноза. В доступной литературе подобные сообщения встречаются крайне редко, поэтому представляют интерес для накопления и систематизации данных.

Цель работы. Представление редкого случая пострадиационной ангиосаркомы после лечения Т-клеточной лимфомы.

Материалы и методы. Материалы истории болезни, архивный и настоящий гистологический материал. Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

Результаты и обсуждение. Пациентке А., 1968 г. р. в 2005 г. была диагностирована периферическая Т-клеточная плеоморфная (неспецифицированная) лимфома с поражением средостения, шейных и забрюшинных лимфатических узлов. В течение 2006–2007 гг.

пациентка получила 6 курсов ПХТ (СНОЕР) и 4 курса высокодозной химиотерапии (ESHAP). Достигнута частичная ремиссия, проведена аутотрансплантация костного мозга. В июле 2007 г. — I рецидив (рост опухоли в средостении). Проведено 4 курса ПХТ и курс ТГТ на область лимфоузлов средостения, после чего возникли осложнения (постлучевой пневмонит, гидроперикард, фиброз). В 2009 году — II рецидив, проведено 8 курсов ПХТ+ курс ТГТ, вновь возник пневмонит. Далее пациентка получала поддерживающую терапию Винбластином. С 2011 г. — отсутствие прогрессии опухолевого процесса, пациентка находилась под наблюдением гематологов, онкологов, пульмонологов. В 2021 году возникли жалобы на слабость, одышку при физической нагрузке, резкое похудание. При обследовании обнаружено многокамерное образование слева в грудной полости, увеличенные лимфоузлы шеи. Выполнена биопсия шейного лимфатического узла, гистологически — «злокачественная опухоль солидно-папиллярного строения». При проведении ИГХ-исследования на опухолевых клетках получены положительные реакции с антителами к виментину, CD34 и CD31, ERG и Podoplanin при отрицательных иных маркерах, на основании чего была диагностирована ангиосаркома.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует возникновение пострадиационной ангиосаркомы с поражением плевральной полости и метастазами в лимфоузлы шеи у пациентки, получившей многокурсовую ПХТ и лучевую терапию по поводу лимфопролиферативного заболевания, с осложнениями в виде пневмонита, гидроперикарда и фиброза. Данное наблюдение является крайне редким, при обзоре литературы аналогов не встречено.

Егорова Е. К., Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Гилязитдинова Е. А., Ковригина А. М.

ЛОКАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,

Введение. Локальная болезнь Кастлемана (ЛБК) — наиболее часто встречающийся вариант БК, характеризующийся вовлечением одного или группы лимфатических узлов одной анатомической зоны, протекающий в большинстве случаев бессимптомно, излечивающийся путем радикального хирургического удаления и имеющий благоприятный прогноз.

Цель работы. Определить частоту встречаемости, клинические проявления, результаты лечения при наблюдении за данной группой пациентов более 15 лет.

Материалы и методы. С 2005 г. по настоящее время в исследование включено 176 пациентов с БК, из них группа с ЛБК составила 141 (72,37%) случай. Медиана возраста заболевших 35,6 года с диапазоном от 4 до 74 лет, большинство женщины — 95 (67,4%) случаев, соотношение м:ж — 0,5:1. Частота встречаемости В-симптомов в общей группе с ЛБК составила 21 (14,9%) случай.

Результаты и обсуждение. Распределение пациентов по полу достоверно различалось при гиалиноваскулярном морфологическом варианте (ГВВ) и составило в группе женщин 76 (53,9%) случаев против 29 (20,6%) у мужчин. При смешанном (СВ) и плазмноклеточном

(ПКВ) вариантах различий не получено. Средний возраст заболевших в зависимости от морфологического варианта варьировал от 35 лет при ГВВ до 42 при ПКВ. По локализации пациенты были поделены на 5 групп с поражением периферических, забрюшинных, абдоминальных, лимфоузлов средостения и малого таза. Спектр вовлеченных в процесс лимфоузлов у мужчин и женщин различался. У женщин чаще поражались лимфоузлы малого таза — 12 (8,5%) случаев против 2 (1,4%) у мужчин, абдоминальные — в 7 (5%) случаях против 2 (1,4%) и периферические лимфоузлы — в 31 (22%) против 12 (8,5%). Увеличение лимфоузлов более 10 см встречалось значительно реже — в 9 (6,4%) случаях, чем в группах до 5 см (63/44,7%) и 5–10 см (69/48,9%), и не зависело от морфологического варианта и пола. У 63 (44,7%) пациентов с ЛБК, чаще при ГВВ — 46 (73%) случаев, до установления диагноза выявлялись аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, вирусные и инфекционные процессы (табл.). Так, во всех 14 (9,9%) случаях поражения лимфоузлов малого таза как у мужчин, так и у женщин имелись хронические воспалительные или доброкачественные заболевания органов малого таза. Радикальное удаление, как основной метод лечения, было применено

в 110 (78%) случаях. Получена достоверная разница в возможности проведения радикального удаления у пациентов с ГВВ — 89 (85%) случаев против 8 (57%) при ПКВ и 13 (61%) при СВ и достоверная разница в возможности радикального удаления в группах с размерами до 5 см и 5–10 см, чем в группе 10 и более см, в 50 (80%) случаях против 6 (67%). В 13 (42%) из 31 (22%) случая частичного удаления лимфоузла зафиксирован рецидив заболевания, потребовавший или повторного удаления или терапевтического воздействия

Таблица. Распространение имеющихся у пациентов с локальной БК до установления диагноза заболеваний в зависимости от пола и морфологического варианта

Заболевания до установления диагноза локальной БК	ГВВ		СВ		ПКВ		Итого
	м	ж	м	ж	м	ж	
Аутоиммунные заболевания	1 неспецифический язвенный колит 2 псориаз	1 ревматизм		1 системная красная волчанка		1 иммунная тромбоцитопения	6
Аллергические заболевания	1 бронхиальная астма (БА)	1 нейродермит, 1 поллиноз+ дерматит 1 БА			1 БА		5
Врожденная патология	1 Болезнь Шарко-Мари-Тутта	1 иктиоз 2 открытый аортальный проток					4
Хронические заболевания дыхательных путей		1 хр. фарингит 1 хр. тонзиллит 1 хр. гайморит 1 ХОБЛ		1 хр. тонзиллит			5
Хронические заболевания ЖКТ	1 хр. панкреатит					1 хр. панкреатит	2
Хронические заболевания органов малого таза	1 хр. простатит	1 поликистоз яичников 2 кисты яичника 2 дисфункция яичников 1 эрозия шейки матки 1 эндометриоз		1 гиперплазия эндометрия 1 полип эндометрия			10
Вирусные заболевания	1 гепатит С 1 вирусный менингит	1 гепатит С 1 гепатит А, 3 герпес				1 гепатит С	8
Инфекционные заболевания		2 сифилис	1 туберкулез				3
Неврологические заболевания			1 эписиндром				1
Опухолевые заболевания	1 тимома 1 рак языка 1 базалиома	1 аденокарцинома надпочечника 1 рак матки	1 опухоль поджелудочная железа	1 базалиома 1 рак шейки матки			8
Доброкачественные новообразования		4 миомы матки 1 фиброаденома МЖ 1 менингиома 1 хондрома		1 Миома матки 2 полип эндометрия	1 полипоз толстого кишечника		11
Итого	12	34	3	9	2	3	63
Всего в группе	29	76	7	7	10	12	141

Елхова С. С., Филатова Л. В., Зюзгин И. С., Волчёнков С. А., Семиглазова Т. Ю.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ МОБИЛИЗАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ КРОВЬ ЦИТАРАБИНОМ В СРЕДНИХ ДОЗАХ + Г-КСФ С КОМБИНАЦИЕЙ ПЛЕРИКСАФОР + Г-КСФ У ПАЦИЕНТОВ С ФАКТОРАМИ РИСКА НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНОЙ МОБИЛИЗАЦИИ

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

Введение. Неэффективность мобилизации CD34⁺ клеток достигает 70% у пациентов с факторами риска неудовлетворительного сбора периферических стволовых клеток крови (ПСКК). Мобилизация ПСКК средними дозами цитарабина демонстрирует высокие показатели сбора CD34⁺ клеток у пациентов с множественной миеломой и неходжкинскими лимфомами, в том числе и у пациентов с факторами риска.

Цель работы. Целью данной работы является сравнение эффективности и токсичности мобилизации ПСКК средними дозами цитарабина + Г-КСФ с мобилизацией комбинацией Г-КСФ и плериксафора.

Материалы и методы. Ретроспективно были проанализированы данные мобилизации CD34⁺ клеток в периферическую кровь 68 пациентов с диагнозами множественная миелома, неходжкинская лимфома и лимфома Ходжкина. Все пациенты входили в группу риска неудовлетворительной мобилизации, предложенную Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo в 2012 г. Цитарабин в виде 2-часовой инфузии вводился в дозе 400 мг/м² с интервалом 12 часов в День 1 и День 2. Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг с Дня 5 и до завершения сбора стволовых клеток. При мобилизации на стабильном кроветворении Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг вводился с Дня 1 и до завершения сбора, плериксафор 0,24 мг/кг — в День 5. Аферез инициировался при достижении хотя бы 10 CD34⁺ клеток/мл в периферической крови. Целевым показателем сбора для проведения одной аутологичной трансплантации костного мозга считалось 2 млн/кг CD34⁺ клеток.

(цитостатическая или лучевая терапия). Умерло 3 пациента, один вследствие развития саркомы из фолликулярных дендритных клеток, 2 — от сопутствующей патологии.

Заключение. Локальная БК чаще встречается у женщин молодого возраста, развивается на фоне хронических воспалительных, аутоиммунных и ряда иных заболеваний, излечивается путем радикального удаления, которое достоверно лучше выполняется при размере пораженных лимфоузлов до 10 см и ГВВ морфологическом варианте.

Результаты и обсуждение. Медиана количества собранных CD34⁺ клеток оказалась выше в группе цитарабина в сравнении с комбинацией плериксафора + Г-КСФ: 9х10⁶/кг (межквартильный интервал 4,1–18,0 млн/кг) и 2,5 млн/кг (межквартильный интервал 1,4–4,0 млн/кг), *p*<0,0001. Количество циркулирующих CD34⁺ клеток также было выше в группе цитарабина: 116 клеток/мл (межквартильный интервал 47 — 192 клеток/мл) против 22 клеток/мл (межквартильный интервал 14–33 клеток/мл) в группе комбинации плериксафора с Г-КСФ, *p*<0,0001 (таблица). Самым частым осложнением при мобилизации цитарабином были тромбоцитопения 3–4 степени (24%) и агранулоцитоз (24%).

Заключение. У пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации эффективность мобилизации цитарабином + Г-КСФ выше в сравнении с комбинацией плериксафор + Г-КСФ. Применение цитарабина как мобилизационного курса может стать «режимом спасения».

Таблица. Эффективность мобилизации

	Средние дозы цитарабина + Г-КСФ	Плериксафор + Г-КСФ	Р-значимость
Количество CD34 ⁺ клеток в периферической крови в день сбора, /мл, медиана (межквартильный интервал)	116 (47–192)	22 (14–33)	<0,001
Количество CD34 ⁺ клеток в лейкоконцентрате, x10 ⁶ /кг, медиана (межквартильный интервал)	9 (4,1–18,0)	2,5 (1,4–4,0)	<0,001
≥2 млн/кг CD34 ⁺ клеток в лейкоконцентрате	97%	63%	<0,0001
≥5 млн/кг CD34 ⁺ клеток в лейкоконцентрате	31%	6%	<0,0001

Емелина Е. И., Паэгле Д. А., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г.

СИСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ БЕЗ КЛИНИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАВШЕЙ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Введение. Способность антрациклиновых антибиотиков (АА) воздействовать на систолическую функцию левого желудочка сердца известна, однако отдаленные последствия у пациентов, не имеющих клинических явлений кардиотоксичности, изучены недостаточно.

Цель работы. Оценить фракцию выброса левого желудочка сердца (ФВлж) у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, не имеющих клинических явлений кардиотоксичности, в отдаленном периоде после химиотерапии, включавшей АА.

Материалы и методы. Обследованы 136 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, без клинических явлений кардиотоксичности, получавших химиотерапию с АА. ФВлж измерялась при эхокардиографии (эхоКГ) в различные периоды: до противоопухолевого лечения, сразу после его окончания, через 9–12 мес после химиотерапии и в отдаленном периоде ремиссии от 2 до 22 года, медиана 3,25 (2,0–8,5) года. ЭхоКГ была проведена перед химиотерапией 60 пациентам, у 58 больных через 1–2 мес после окончания противоопухолевого лечения, 58 больным через 9–12 мес после химиотерапии, 39 пациентов обследованы в отдаленном периоде.

Результаты и обсуждение. Для всех включенных в исследование больных проведено поперечное исследование — ФВлж пациентов в различных периодах сравнивались, как независимые величины: 67,0 (62,9–73,1)% перед лечением; 65,3 (60,7–69,7)% через 1–2 мес после химиотерапии; 66,7 (60,4–71,9)% через 9–12 мес после химиотерапии; 58,2 (53,3 – 64,3)% в отдаленном периоде после противоопухолевого лечения; $p=0,0001$. В отдаленном периоде появляются

больные с ФВлж менее 55% (30,8%, $n=13$). При сравнении значений ФВлж пациентов, получавших АА с группой из 44 больных с ХЛЛ, которые не получали АА, в отдаленном периоде величина исследуемого показателя была статистически значимо ниже у больных в ремиссии после применения АА: 58,2 (53,3 – 64,3)% ($n=39$) против 67,4 (62,3–75,2)% ($n=44$), $p<0,0001$. ФВлж пациентов в ремиссии не коррелировала ни с их возрастом, ни с длительностью периода наблюдения. У 15 больных проведено продольное исследование: ФВлж исследована нами до химиотерапии, через 1 мес после лечения, далее через 9–12 мес после химиотерапии и в отдаленном периоде через 2–22 года после противоопухолевого лечения. ФВлж после химиотерапии снижается в пределах нормальных значений с 65,5 до (58,0–75,0)% до 60,6 (49,9–67,9)%, $p=0,064$; у 26,7% больных ФВлж снижается менее 55%. Далее через 9–12 месяцев ФВлж возвращается близко к исходному значению — 66,6 (63,3–69,3)%. В отдаленном периоде по сравнению с исходным уровнем вновь снижается медиана этого показателя близко к нижней границе — 61,0 (52,7–65,9)%, $p=0,023$ за счет появления у 33,3% больных ФВлж менее 55%.

Заключение. У трети пациентов, без клинических явлений кардиотоксичности, прослеженных в отдаленном периоде после химиотерапии с включением АА, происходит снижение ФВлж менее 55%. Для своевременной диагностики снижения систолической функции левого желудочка с развитием сердечной недостаточности больным после окончания химиотерапии, включающей АА должна регулярно проводиться эхоКГ 1 раз в год.

Ерошенков Д. Ю., Алешина О. А., Васильева А. Н., Терехова Е. О., Боголюбова А. В., Сердюк Я. В., Шитиков С. А., Теляшов М. А., Иванова Н. О., Ненашева Т. А., Налбандян С. А., Галстян Г. М., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

CAR-T-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНОМ РЕЦИДИВЕ Rh-ПОЗИТИВНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА ПОСЛЕ ИММУНОТЕРАПИИ БЛИНАТУМОМАБОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. CAR-T-клеточная терапия является эффективным методом достижения ремиссии при рефрактерном/рецидивирующем течении В-клеточных острых лимфобластных лейкозах (В-ОЛЛ). Назначение биспецифического анти-CD3/анти-CD19 моноклонального антитела блинатумомаба при В-ОЛЛ до терапии CAR-T является спорным.

Цель работы. Продемонстрировать опыт применения анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии у пациента с 5-м экстрамедуллярным рецидивом Rh+В-ОЛЛ после предшествующей иммунотерапии блинатумомабом.

Материалы и методы. Пациенту К. в возрасте 28 лет диагноз Rh+В-ОЛЛ (p210) был установлен в 2014 году. В 1-й линии терапия по протоколу ОЛЛ-2009+иматиниб. После достижения молекулярной ремиссии была выполнена алло-ТГСК от неродственного полностью совместимого донора. На +2 месяц после алло-ТГСК подтвержден 1-й молекулярный рецидив, была произведена смена иматиниба на дазатиниб. В январе 2016 года была прервана терапия дазатинибом. В ноябре 2016 года констатирован 2-й молекулярный рецидив заболевания, возобновлена терапия дазатинибом. В июле 2017 года констатирован 3-й развернутый рецидив с поражением левого яичка. При обследовании на момент констатации рецидива была обнаружена мутация T315I/944. Была начата терапия понатинибом. В июле 2017 года развился 4й экстрамедуллярный рецидив с поражением кожи головы и грудной клетки, желудка. Была начата терапия блинатумомабом. После 2-го курса развился невирусный цирроз печени, был подтвержден гистологически. После 3-го курса на фоне молекулярной ремиссии заболевания отмечалось повторное появление мягкотканых

образований на коже волосистой части головы. В биоптате кожи подтверждена опухолевая инфильтрация CD19⁺ клетками. Учитывая прогрессию заболевания на фоне терапии понатинибом к терапии был добавлен асциминиб. Однако через месяц терапии клинический эффект не получен. Единственным возможным дальнейшим вариантом лечения было проведение анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии.

Результаты и обсуждение. По данным исследований до лимфодеплеции: бласты -0,4%, BCR/ABL (P210) -0,018%. По данным ПЭТ/КТ картина очагов патологической метаболической активности в конгломерате забрюшинных лимфатических узлов, в единичных очагах поражения брюшины и кожи головы без очаговой гиперфиксации РФП. ФГДС: эндоскопически, гистологически, молекулярно-генетически подтверждено поражение желудка. Субпопуляционный состав лимфоцитов: отсутствие CD19⁺ В-клеток крови. Лимфодеплеция проводилась в режиме Flu+Cph. ИТК были отменены за 1 день до начала лимфодеплеции. В 0 день было введено $0,5 \times 10^6$. В +1 день $1,5 \times 10^6$. На 7-й день развился СВЦ Grade I (ИЛ-6 — 1026 пг/мл, t — 39,5С, АД — норма, ДН — 0). В КМ на + 28 день: бласты — 1%, p210 — 0%. ПЭТ/КТ: полный метаболический ответ, Deauville-3. В КМ на +60 день: бластные клетки 0%, p210 — 0%. ФГДС: данных за поражения желудка не выявлено. Таким образом, сохраняется молекулярная ремиссия с полным метаболическим ответом по данным ПЭТ/КТ.

Заключение. Несмотря на данные о снижении эффективности анти-CD19 CAR-T терапии после анти-CD19 иммунотерапии, наш случай с CD19⁺ экстрамедуллярным рецидивом после терапии блинатумомабом показал эффективность в течение 2-х месяцев.

Жоголев Д. К., Бондаренко С. Н., Смирнова А. Г., Власова Ю. Ю., Аюбова Б. И., Чернышова Д. А., Пастухов Н. К., Эстрина М. А., Алянский А. Л., Иванова Н. Е., Бабенко Е. В., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Морозова Е. В., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРВОЙ РЕМИССИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФOSФАМИДА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) остаётся самым частым показанием для выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Применение посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦф) в профилактике реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) позволило улучшить результаты алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) у пациентов с ОМЛ. При этом появляется всё больше данных об эффективности ПТЦф и при трансплантациях от других типов доноров.

Цель работы. Проанализировать исходы алло-ТГСК в первой ремиссии (ПР1) ОМЛ с применением ПТЦф.

Материалы и методы. В данное ретро- и проспективное исследование были включены пациенты старше 18 лет с ОМЛ в ПР1, получившие алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой с режимами

профилактики РТПХ на основе ПТЦф с 2013 по 2022 год. Трёхлетняя общая, безрецидивная и выживаемость без рецидива и РТПХ (ОВ, БРВ, БРРВ) проанализированы с использованием метода Каплана — Мейера и лог-ранк теста. Приживление трансплантата, частота рецидивов (ЧР), безрецидивная летальность (БРЛ), острая и хроническая РТПХ оценивались с использованием функций кумулятивной частоты для конкурирующих событий. Многофакторный анализ ОВ, БРВ, БРРВ был выполнен посредством регрессионной модели Кокса, ЧР и БРЛ — регрессионного анализа Файн-Грея.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 293 пациента, характеристики группы представлены в таблице 1. Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 38,5 (3–105) месяцев. Частота приживления трансплантата составила 93,9% (95% ДИ, 90,4–96,1). Трёхлетняя ОВ — 75,3% (95% ДИ, 70,2–80,8), БРВ — 70,4% (95% ДИ, 64,9–76,3), БРРВ — 58,7% (95% ДИ, 53–65) (рисунок 1). БРЛ — 14% (95% ДИ, 10–19), ЧР — 16% (95% ДИ, 11–20). Частота оРТПХ 2–4 степени — 17,1% (95% ДИ, 13–21,6), 3–4 степени — 6,8% (95% ДИ, 4,3–10,1), хрРТПХ 2–3 степени — 24% (95% ДИ, 19–30). В многофакторных моделях (таблица 2) использование HLA-совместимого неродственного донора было ассоциировано с повышением ОВ (ОР 0,51, $p=0,041$) в сравнении с гапло-ТГСК. Увеличение возраста негативно влияло на ОВ (ОР 1,05, $p<0,001$), БРВ (ОР 1,04, $p<0,001$), БРРВ (ОР 1,03, $p<0,001$) преимущественно

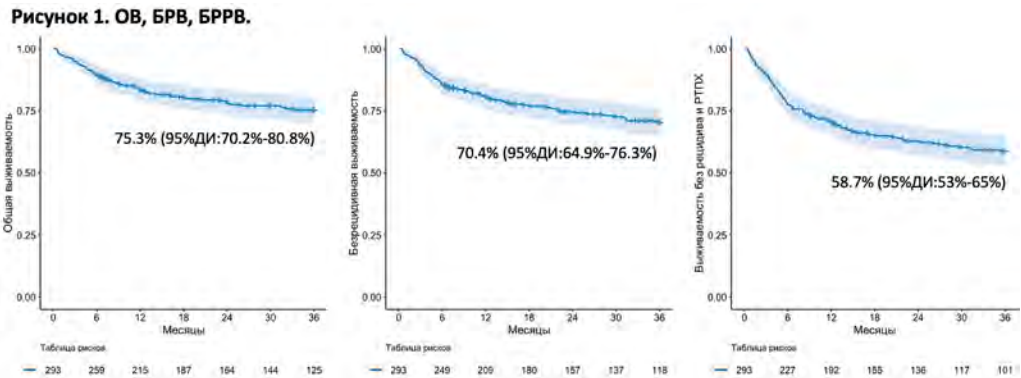


Таблица 1. Характеристики исследуемой когорты

Характеристика		Значение
Возраст, медиана (диапазон)		36 (18–70)
Пол, n (%)	Женский	150 (51,2)
	Мужской	143 (48,8)
Время от диагноза ОМЛ до ТГСК, мес.		8,20 (3,2–32,2)
Цитогенетический риск, n (%)	Благоприятный	19 (6,5)
	Промежуточный	232 (79,2)
	Неблагоприятный	42 (14,3)
Вторичный ОМЛ, n (%)	Нет	250 (85,3)
	Да	43 (14,7)
Рефрактерность к 1 курсу индукции, n (%)	Нет	176 (60,1)
	Да	117 (39,9)
Рефрактерность к 2 курсам индукции, n (%)	Нет	251 (85,7)
	Да	42 (14,3)
Экстрамедуллярное поражение в анамнезе, n (%)	Нет	263 (89,8)
	Да	30 (10,2)
МОБ-статус перед ТГСК, n (%)	Отрицательный	183 (62,5)
	Положительный	78 (26,6)
	Не определялся	32 (10,9)
Донор, n (%)	Гаплоидентичный	55 (18,8)
	9/10 неродственный	60 (20,5)
	10/10 неродственный	117 (39,9)
	HLA-идентичный сиблинг	61 (20,8)
Режим кондиционирования, n (%)	Миелоаблативный	41 (14)
	Со сниженной интенсивностью	252 (86)
Профилактика РТПХ, n (%)	СуТхММФ	220 (75,1)
	СуРохо	23 (7,8)
	МоноСу	50 (17,1)
Источник трансплантата, n (%)	СКПК	218 (74,4)
	КМ	75 (25,6)
Клеточность трансплантата (CD34 клетки, $\times 10^6/\text{кг}$), медиана (диапазон)		5,5 (1–10)

Таблица 2. Многофакторный анализ ОВ, БРВ, БРРВ

	Фактор		ОР	95% ДИ	p
ОВ	Возраст		1,05	1,02–1,07	<0,001
	Тип донора	Гаплоидентичный	1		
		9/10 неродственный	0,55	0,26–1,14	0,107
		10/10 неродственный	0,51	0,27–0,97	0,041
		HLA-идентичный сиблинг	0,61	0,29–1,27	0,18
	Рефрактерность к 1 курсу индукции		1,76	1,07–2,87	0,025
	Неблагоприятный цитогенетический риск		1,58	0,88–2,84	0,13
БРВ	Возраст		1,04	1,02–1,1	<0,001
	Тип донора	Гаплоидентичный	1		
		9/10 неродственный	0,56	0,28–1,1	0,1
		10/10 неродственный	0,58	0,32–1,1	0,076
		HLA-идентичный сиблинг	0,82	0,42–1,6	0,57
	Рефрактерность к 1 курсу индукции		1,6	0,95–2,7	0,079
	Рефрактерность к 2 курсам индукции		1,95	1,06–3,6	0,031
БРРВ	Возраст		1,03	1,01–1,1	<0,001
	Тип донора	Гаплоидентичный	1		
		9/10 неродственный	0,74	0,42–1,3	0,3
		10/10 неродственный	0,61	0,36–1,0	0,057
		HLA-идентичный сиблинг	0,95	0,54–1,7	0,87
	Рефрактерность к 1 курсу индукции		1,79	1,17–2,7	0,007
	Рефрактерность к 2 курсам индукции		1,32	0,79–2,2	0,29
БРЛ	Возраст		1,04	1,02–1,07	<0,001
	Тип донора	Гаплоидентичный	1		
		9/10 неродственный	0,61	0,24–1,55	0,3
		10/10 неродственный	0,52	0,23–1,18	0,12
		HLA-идентичный сиблинг	0,36	0,13–1,01	0,052
	Неблагоприятный цитогенетический риск		1,45	0,67–3,13	0,35
	Рефрактерность к 1 курсу индукции		1,93	0,88–4,24	0,1
ЧР	Рефрактерность к 2 курсам индукции		2,55	1,16–5,59	0,019
	Неблагоприятный цитогенетический риск		1,96	0,91–4,25	0,087
	Костный мозг в качестве источника трансплантата		2,01	1,05–3,85	0,035

за счёт повышения БРЛ (ОР 1,04, $p<0,001$). Неблагоприятный цитогенетический риск был ассоциирован со снижением БРРВ (ОР 1,63, $p=0,038$). Первичная рефрактерность была фактором риска увеличения ЧР (ОР 2,55, $p=0,019$) и снижения БРВ (ОР 1,95, $p=0,031$). При этом отмечено негативное прогностическое влияние отсутствия ответа на первый индукционный курс терапии на ОВ (ОР 1,76, $p=0,025$) и БРРВ (ОР 1,79, $p=0,007$). Также риск рецидива увеличивался при использовании костного мозга в качестве источника трансплантата (ОР 2,01, $p=0,035$).

Зайцев Д. А., Пластинина Л. В., Данилина А. М., Пискунова И. С., Королева Д. А., Смолянинова А. К., Петрова А. Н., Троицкая В. В.

О РЕЗУЛЬТАТАХ ОРГАНИЗАЦИИ И ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» В 2023 ГОДУ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В настоящее время оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий по профилю «гематология» является одной из ежедневных рутинных практик, неотъемлемой составляющей медицинской деятельности. Продолжается увеличение объема проводимых телемедицинских консультаций и консилиумов (далее — ТМК), что побуждает к совершенствованию организации и методологии проведения ТМК, качественным изменениям требований к направительной документации и формируемым заключениям, расширению применяемых учетных и аналитических возможностей.

Цель работы. Оценить и представить опыт организации и проведения ТМК специалистами НМИЦ гематологии за 10 месяцев 2023 г.

Материалы и методы. Сотрудниками отдела телемедицины производится оценка направительной медицинской документации, разработка рекомендаций по совершенствованию структуры формируемых медицинских заключений. Организован структурированный учет ТМК в формате Excel. Размещение заключений ТМК в МИС позволяет оценивать реальное количество выполняемых госпитализаций и очных консультаций, нагрузку на отдельные подразделения и врачей.

Результаты и обсуждение. За 10 месяцев 2023 г. проведено 2803 ТМК по 2312 пациентам (18% ТМК — повторные), в т.ч. 178 консультаций гистосканов (6%). Специалисты НМИЦ гематологии в 1266 случаях (45%) рекомендовали изменение/уточнение тактики лечения, в 1702 случаях (61%) — проведение дообследования, в том числе в 239 случаях (9%) — пересмотр гистологических и ИГХ препаратов. Проведение повторных ТМК рекомендовано в 496 случаях (18%). По результатам ТМК в течение 2023 г. в отделения НМИЦ гематологии госпитализировано 370 пациентов, состоялось 1628 амбулаторных приемов 971 пациента. Отклонено 539 запросов (16%), в основном по причине недостатка присланной документации для проведения ТМК (в т.ч. отсутствия выписки), неудовлетворительного качества

Заключение. При анализе результатов алло-ТГСК с применением ПТЦФ у пациентов с ОМЛ в ПР1 отмечена сохраняющаяся актуальность иерархии выбора донора по степени HLA-совместимости. Дальнейшее улучшение результатов требует совершенствования предтрансплантационной подготовки и трансплантационных технологий в группе пациентов старшего возраста, а также пациентов с рефрактерностью, в том числе и к одному курсу индукционной терапии.

ее оформления и различных технических причин. Долевое распределение по нозологиям из года в год не претерпевает существенных изменений — до 80% ТМК проводилось по поводу больных опухолевыми заболеваниями системы крови (НХЛ, ОЛ, ММ, Ph-ХМПЗ, ЛХ и др.), немногим более 20% пришлось на неопухолевые заболевания (коагулопатии, анемии и др.) (рис. 1). Ежемесячное количество проводимых ТМК варьировалось от 188 в январе до 338 в октябре (что является рекордным значением), персонально врачом-консультантом выполнялось до 40 ТМК в месяц. Распределение проведенных ТМК по уровню медицинских организаций за 10 месяцев 2023 года представлено в таблице, распределение ТМК по федеральным округам РФ — рисунок 2. В целях совершенствования методологии проведения ТМК разработан дополнительный регламент формирования запросов, содержащий ключевые требования к форме и содержанию направительной документации, проведены организационно-методические мероприятия для повышения качества и унификации структуры формируемых заключений.

Заключение. Отмечается ежегодное, ежемесячное увеличение объема проводимых ТМК, совершенствуется методология оценки направительной медицинской документации, формируемых медицинских заключений, а также учет, методы и технологии анализа данных.

Таблица. Распределение проведенных ТМК по уровню медицинских организаций (МО) за 10 месяцев 2023 года

Уровень МО	Число ТМК	Число МО
Федеральные МО	94 (3%)	36 (13%)
Региональные «якорные» МО и выполняющие их функции	2123 (76%)	93 (34%)
Другие МО РФ (районные, городские)	585 (21%)	144 (53%)
МО г. Тирасполь	1 (<1%)	1 (<1%)
Всего	2803	274

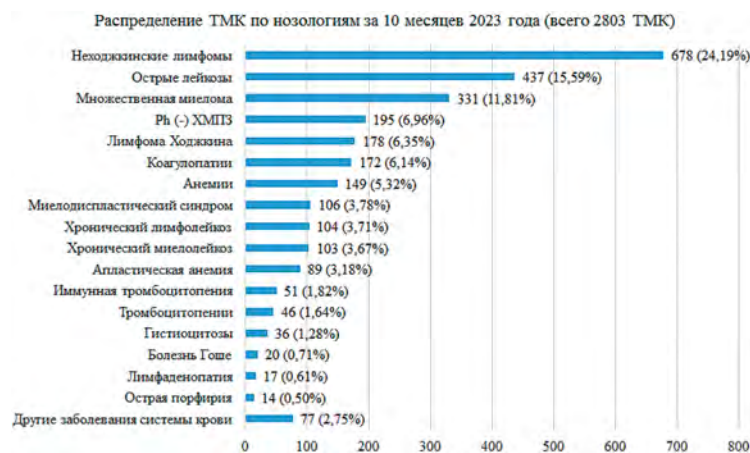


Рис. 1



Рис. 2

Зайцев Д. А.¹, Герасимова И. Р.¹, Коновалова А. А.¹, Гармаева Т. Ц.²

О НЕКОТОРЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ РЕШЕНИЯХ ПРИ ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НАУЧНЫХ СОТРУДНИКОВ

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

Введение. Объективизация данных комплексной оценки результатов научной деятельности (РНД) научных сотрудников необходима при проведении текущих задач учета и мониторинга результативности и эффективности научно-исследовательской деятельности, итоговых экспертных заключений по качественным и количественным балльным оценкам персонального вклада каждого исследователя за отчетный период.

Цель работы. Оценить возможность практического использования специально разработанных технологических карт (ТК) на базе таблиц Excel для внутренней учетно-отчетной балльно-рейтинговой системы, примененных в тестовом формате.

Материалы и методы. В рамках подготовки аттестационных мероприятий были разработаны и унифицированы учетно-отчетные формы балльной оценки РНД исследователей, позволяющие количественно оценивать результативность за отчетный период в соответствии с локальными нормативными документами. Для уменьшения трудозатрат ручного заполнения этих форм были реализованы средствами Excel технологические карты (ТК) с расчетными таблицами и инструкциями. В критерии оценки их применимости вошли точность расчета, удобство, оперативность поддержки и возможность повторного использования. В составе ТК технический лист/справочник, средства навигации, информационные разделы и 28 листов, предназначенных для преимущественно автоматизированного заполнения данных по каждому виду РНД. Источники данных — российская (РИНЦ, eLibrary.ru) и международная (Scopus) библиографические индексные базы данных, локальная информационно-аналитическая система РНД. Расчет балльной оценки производился

полностью автоматически с использованием формул, отсылающих к значениям, указанным на техническом листе. Итоговые результаты формируются автоматически, представлены в виде готового аттестационного документа, адаптированного к печати. Параллельно формируется лист инфографики с представлением основных сведений о достижении плановых значений аттестационных показателей в виде диаграмм, долевого распределении балльных значений.

Результаты и обсуждение. Заполнение данных с набором вышеуказанных приложений в виде табличных форм было выполнено на основании реальных актуализированных сведений личных кабинетов/профилей 26 исследователей. В ходе тестирования был внесены ряд изменений, расширяющих функциональные возможности ТК по сравнению с первоначальной версией (6 версий). Отмечена возможность универсальности применения ТК, простота и скорость заполнения. В виде технического листа предусмотрена возможность поддержания актуальности применяемых балльных значений, их корректировки при необходимости, обновления и пополнения используемых справочников, импакт-факторов основных журналов. В ходе тестирования показана корректная работа формул. По результатам тестирования сформирована сводная таблица с расчетными значениями (средние и долевые) критериев оценки РНД.

Заключение. ТК — готовое технологическое решение для количественных оценок балльных значений выбранных показателей РНД и могут быть применены в ходе подготовки аттестационных процедур научных работников в качестве персональных аттестационных листов и ранжирования РНД. Запланировано внедрение ТК в ИАС РНД.

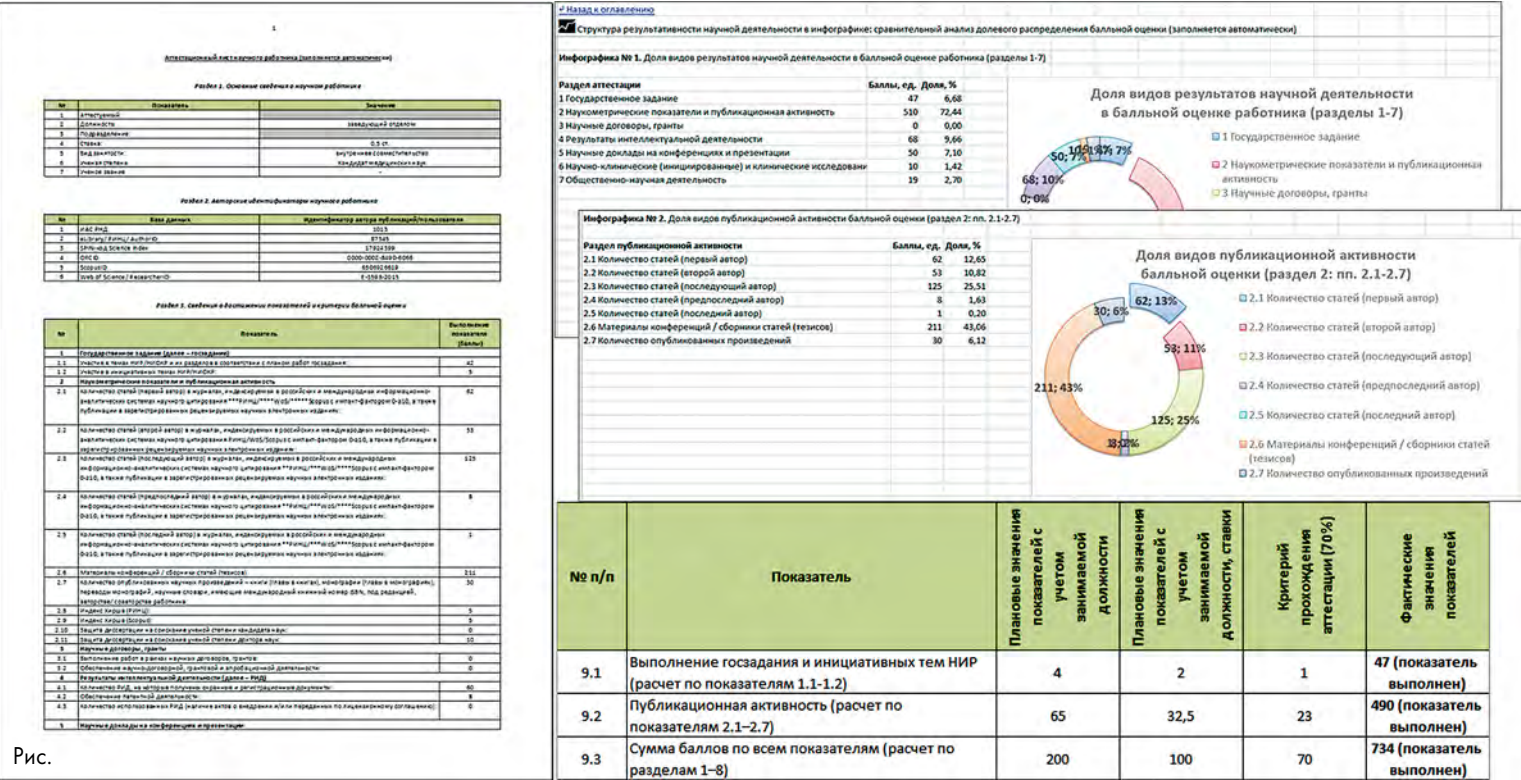


Рис.

Захарько Е. И., Маркитан Е. П., Наумова И. Н., Чабаяева Ю. А., Сергеева А. М., Двирник В. Н.

ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ С НИЗКИМ ЦИТОЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Цитологическое исследование клеточных элементов в спинномозговой жидкости (СМЖ) — базовый метод диагностики поражения центральной нервной системы у больных

с онкогематологическими заболеваниями. Важным является анализ СМЖ с низким цитозом, так как не всегда специфическое поражение ЦНС сопровождается повышением клеточности ликвора. Анализ

затрудняет быстрое разрушение эритроцитов, лейкоцитов и тканевых клеточных элементов в образце, которое происходит из-за низкого содержания белка, оказывающего стабилизирующее действие на клеточные мембраны. По литературным данным рекомендуется перед центрифугированием ликвора добавлять 22% раствор альбумина, однако методика не стандартизована и, вероятно, не всегда выполняется в лабораториях. В данном исследовании мы использовали бычий сывороточный альбумин (БСА) в качестве белкового субстрата, добавляемого в СМЖ, и провели сравнительный анализ качества полученных мазков с БСА и без него.

Цель работы. Сравнить количество клеточных элементов в цитологических препаратах спинномозговой жидкости низкой клеточности, приготовленных с добавлением бычьего сывороточного альбумина и без него.

Материалы и методы. Образцы СМЖ были получены при выполнении люмбальной пункции пациентов, находящихся на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в марте 2023 года, и доставлены в централизованную клинко-диагностическую лабораторию в течение 30 минут. Исследования проводили в срочном порядке. В анализ включены 13 образцов СМЖ с невысоким цитозом (медиана — 2,2 кл/мкл, среднее — 2,4 кл/мкл, разброс от 2,0 до 6,3 кл/мкл). Для стабилизации мембран клеток использовали 22% раствор бычьего сывороточного альбумина (БСА), Bovine Serum Albumin (Sigma-ALDRICH) в фосфатном буфере.

Каждый образец СМЖ делили на две аликвоты (по 1000 мкл каждая). В первую порцию добавляли раствор БСА в объеме 100 мкл, вторую брали в работу без добавления белка. Далее образцы центрифугировали 10 мин при 200g, снимали надосадочную жидкость и тщательно перемешивали осадок. Затем готовили цитологические препараты с помощью цитоцентрифуги Cytospin 4 (Thermo Fisher Scientific). Препараты окрашивали по Паппенгейму. Для оценки качества полученных мазков проводилось микроскопическое исследование с подсчетом количества всех клеточных элементов, доступных к анализу. Сравнение двух групп выполнили с помощью критерия Стьюдента (*t*-test), статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета SAS.

Результаты и обсуждение. Количество клеточных элементов в микропрепаратах, приготовленных с добавлением БСА, составило от 2 до 254 клеток в одном препарате (медиана — 50 клеток, среднее — 65 клеток), и от 0 до 79 клеток в одном препарате без БСА (медиана — 3 клетки, среднее — 10 клеток). Таким образом, медиана клеток, доступных для анализа в препаратах СМЖ с БСА была в 16 раз выше. Различия между группами образцов статистически достоверны (*t*-test, $p < 0,0017$).

Закключение. Приготовление препаратов СМЖ с добавлением БСА значимо увеличивает клеточность образца для цитологического анализа, что повышает качество диагностики специфического поражения ЦНС.

Захарько Е. И., Двирный В. Н., Яцык Г. А., Алешина О. А., Рыбкина Е. Б., Дрокова Д. Г., Лавришинец К. А., Наумова И. Н.,
Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С Т-КЛЕТОЧНЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Классический метод диагностики нейрорлейкемии включает общеклиническое исследование с определением цитоза спинномозговой жидкости (СМЖ) и цитологическое исследование (ЦИ) микропрепаратов, приготовленных с помощью цитоцентрифуги. Протокол Российского многоцентрового исследования «ОЛЛ-2016» предполагает массивную профилактику специфического поражения центральной нервной системы, а также коррекцию терапии при выявлении нейрорлейкемии в дебюте заболевания. В настоящее время применяются дополнительные диагностические подходы — иммунофенотипирование методом проточной цитометрии (ИФТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением, но влияние дополнительных данных, полученных этими методами на клиническое течение ОЛ не до конца изучено.

Цель работы. Сопоставить данные цитологического и иммунофенотипического исследования ликвора и магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением для диагностики поражения ЦНС при Т-ОЛЛ.

Материалы и методы. В исследования было включено 29 первичных пациентов с Т-ОЛЛ, находящихся на стационарном лечении в отделениях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по протоколу «ОЛЛ-2016 с декабря 2018 по октябрь 2022 года». Соотношение мужчин и женщин составляло 19/9, медиана возраста — 32 года. Лабораторные исследования ликвора были выполнены в дебюте заболевания до интратекального введения препаратов. ЦИ выполнялось после приготовления микропрепаратов с помощью цитоцентрифуги Cytospin 4 (Thermo Scientific). ИФТ — с использованием 10-цветного проточного цитометра BD Canto. Диагноз нейрорлейкемии и соответствующие изменения терапевтической

тактики проводились на основании ЦИ. МРТ головного мозга (ГМ) с контрастным усилением выполнялось до проведения люмбальной пункции 20/29 пациентам.

Результаты и обсуждение. По результатам лабораторных исследований пациенты были поделены на 3 группы: 1) «ЦИ+, ИФТ+» у 8/29 бластных клетки в СМЖ выявлялись двумя лабораторными методами; «ЦИ–, ИФТ–» у 16/29 бластные клетки в СМЖ не определялись двумя лабораторными методами; «ЦИ–, ИФТ+» у 5/29 бластные клетки СМЖ обнаружены только методом ИФТ. В группе «ЦИ–, ИФТ+» пациентов были выявлены статистически более низкие показатели цитоза, наихудшие показатели минимальной измеряемой болезни (МИБ) на 70-й день терапии и худшие показатели общей выживаемости (таблица). МРТ выполнялось 20/29 пациентам, обнаружены изменения у 8/20 больных (утолщение менингеальных оболочек, постконтрастное усиление, отек вещества головного мозга), данные МРТ в большинстве случаев (6/8) не совпадали с данными лабораторных исследований (рисунок).

Закключение. Мы обнаружили бластные клетки СМЖ методом ПЦ у пациентов с низким цитозом и отрицательным результатом цитологического исследования в 5 из 29 больных с Т-ОЛЛ (17%). Изменений МРТ картины ГМ у них также не было обнаружено. Эти пациенты не получали дополнительную специфическую терапию по поводу нейрорлейкемии и имели худшие показатели МИБ и общей выживаемости. Мы предполагаем, что выявление специфического поражения ПЦ может быть причиной для соответствующего изменения терапевтической тактики. Интерпретация данных МРТ исследования требует дальнейшего исследования.

Таблица. Сравнение данных лабораторных исследований и общей выживаемости у пациентов с Т-ОЛЛ

	Цитоз, Ме, кл/мкл	МИБ на 70й день, Ме, %	ОВ, Ме, %
ЦИ+, ИФТ+ (n=8)	4,15	37,5	100
ЦИ–, ИФТ– (n=16)	1,35	21,4	90
ЦИ–, ИФТ+ (n=5)	1,1	100	50
<i>p</i>	0,017	0,01	0,028

ЦИ	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ИФТ	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
МРТ	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Рисунок 1. Сопоставление данных лабораторных методов и МРТ в детекции нейрорлейкемии у пациентов с Т-ОЛЛ

Захарько Е. И., Маркинат Е. П., Наумова И. Н., Сергеева А. М., Чабаяева Ю. А., Куликов С. М., Двирнык В. Н.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОДСЧЕТА ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ЛИКВОРА В КАМЕРЕ ФУКСА – РОЗЕНТАЛЯ И АВТОМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗАТОРА SYSMEX UF-500

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Подсчет форменных элементов спинномозговой жидкости (СМЖ) является базовым методом для оценки вовлечения центральной нервной системы (ЦНС) при онкогематологических заболеваниях и инфекционных процессах. Классическим методом является микроскопическое исследование с использованием камер Горяева или Фукса — Розенталя. Однако современные автоматические анализаторы также выполняют подсчет форменных элементов ликвора, что делает анализ менее время- и энергос затратным. Для внедрения новых автоматизированных методов и определения их точности, необходимо сопоставление результатов, полученных классическим и автоматическим методами.

Цель работы. Сравнить результаты количественного анализа лейкоцитов и эритроцитов в СМЖ, полученные при подсчете клеток в камере Фукса — Розенталя и автоматическим анализатором клеточного состава СМЖ.

Материалы и методы. В исследование было взято 101 образец СМЖ пациентов, находящихся на стационарном лечении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с февраля по март 2022 года. Подсчет лейкоцитов (цитоз) и эритроцитов проводился параллельно с помощью автоматического анализатора клеточного состава UF-5000 (Sysmex) с программным обеспечением для анализа СМЖ (автоматический метод) и микроскопическим методом в камере Фукса — Розенталя (ручной метод). Для анализа уровня соответствия результатов использовались методы корреляционно-регрессионного анализа.

Результаты и обсуждение. Проведено количественное исследование эритроцитов и лейкоцитов в СМЖ пациентов двумя

методами. Автоматическим методом был детектирован цитоз от 0 до 594,2 кл/мкл (среднее 10,03, медиана 1,3 кл/мкл) и эритроциты от 0 до 393,6 кл/мкл (среднее 30, медиана 11,8 кл/мкл). При подсчете в камере Фукса — Розенталя лейкоциты составляли от 0 до 448 кл/мкл (среднее 8,14, медиана 1,3 кл/мкл), эритроциты от 0 до 145,6 кл/мкл (среднее 21,2, медиана 9,6 кл/мкл). Далее мы проанализировали регрессионную зависимость десятичных логарифмов уровней лейкоцитов и эритроцитов для оценки корреляции результатов двух методов. Для определения среднего смещения одного измерения по отношению к другому и характеристики разброса значений мы оценили отношение абсолютного значения лейкоцитов ручным и автоматическим методом к половине суммы этих величин. Регрессионный анализ выявил наличие зависимости результатов, полученных двумя методами (R -square=0,94 и 0,98; расхождение не превышает 6 и 2% для лейкоцитов и эритроцитов, соответственно). Анализ различий результатов измерений количества лейкоцитов и эритроцитов двумя методами в одном образце выявил, что существует постоянное смещение в сторону автоматического метода, показателем при котором выше на 20 и 16% для лейкоцитов и эритроцитов, соответственно, причем в области низких показателей смещение более значительное ($p=0,017$ и $p<0,001$ для лейкоцитов и эритроцитов, соответственно).

Закключение. Автоматический и ручной методы количественного анализа клеток в СМЖ имеют высокую степень корреляции. При этом в автоматический метод показывает большие значения по сравнению с ручным (на 20% в случае определения цитоза и на 16% при исследовании эритроцитов).

Зверева О. Н.

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ), гетерогенная группа опухолевых поражений лимфатической системы и костного мозга, формируют значимую по удельному весу группу в структуре онкологической патологии в Архангельской области.

Цель работы. Изучить первичную заболеваемость ЛПЗ населения двух районов Архангельской области за 30-летний период.

Материалы и методы. По данным формы № 090/у «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования» и по данным Областного Канцер-регистра проанализирована первичная заболеваемость ЛПЗ населения двух смежных районов (Вельского и Шенкурского), расположенных на юге Архангельской области, за период с 1993 по 2022 г.

Результаты и обсуждение. Вельский район является самым крупным в области по численности населения с развитым промышленным производством, а Шенкурский район — типичным сельским регионом с преобладанием сельского населения над городским более чем в 2 раза. За исследуемый период в данных двух районах зарегистрировано 274 больных опухолевыми заболеваниями кроветворной и лимфатической системы, из них 149 мужчин (54,4%) и 125 женщин (45,6%). Больше половины больных (53,8%) были в возрасте старше 65 лет. В структуре первичной заболеваемости преобладали опухоли лимфатической системы (лимфомы) — 116 чел. (42,3%). 17,5% (48 чел.) составили больные хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), 10,9%

(30 чел.) — больные множественной миеломой (ММ). Таким образом, больные с впервые выявленными опухолевыми ЛПЗ составили в сумме 71,6%. Среднегодовая первичная заболеваемость ЛПЗ за 30 лет составила 12,35 на 100 тыс. населения в Шенкурском районе и 9,48 на 100 тыс. населения в Вельском районе с тенденцией к постепенному росту. Среднегодовая инцидентность острого лейкоза (ОЛ) составила по районам соответственно 2,21 и 1,76 на 100 тыс. населения, хронического миелолейкоза (ХМЛ) — 1,58 и 0,98 на 100 тыс., ХЛЛ — 3,48 и 1,27; ММ — 1,55 и 0,97. Первичная заболеваемость неходжкинскими лимфомами составила соответственно 3,48 и 4,57 на 100 тыс. населения. При сравнении инцидентности ЛПЗ среди городского и сельского населения выявлены более высокие показатели у городского населения — 14,29 против 11,38 у сельского населения; 5,71 против 2,37 при ХЛЛ; 1,90 против 1,42 при ММ; 3,81 против 3,32 при неходжкинских лимфомах.

Закключение. Выявлен достоверно более высокий уровень заболеваемости лейкозами населения Шенкурского района по сравнению со смежным с ним территориально Вельским районом. Обращает на себя внимание, что заболеваемость неходжкинскими лимфомами, напротив, была выше у населения Вельского района, характеризующегося преобладанием городского населения. Высокий уровень заболеваемости ЛПЗ также отмечен среди городского населения Шенкурского района.

Звонков Е. Е.¹, Королева Д. А.¹, Щецова О. О.¹, Габеева Н. Г.¹, Галстян Г. М.¹, Шекина А. Е.¹, Теляшов М. А.¹, Смолянинова А. К.¹,
Бадмажапова Д. С.¹, Татарникова С. А.¹, Беляева А. В.¹, Обухова Т. Н.¹, Троицкая В. В.¹, Ковригина А. М.¹, Бидерман Б. В.¹,
Судариков А. Б.¹, Масчан М. А.², Паровичникова Е. Н.¹

CAR-T КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ПОЖИЛОГО БОЛЬНОГО ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *TP53* И ГИПЕРЛЕЙКОЦИТОЗОМ: 2 ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Пожилые больные ЛКМ с наличием мутации в гене *TP53* представляют собой наиболее сложную терапевтическую группу. Применение стандартных и интенсивных программ полихимиотерапии (ПХТ) не эффективно при наличии мутации в гене *TP53*. Выполнение алло-ТГСК не предоставляется возможным вследствие возраста и тяжелой сопутствующей патологии. В настоящее время появляются только первые сообщения о применении таргетных препаратов и CAR-T клеточной терапии для больных с мутациями в гене *TP53*, однако данных о наиболее рациональной их комбинации на сегодняшний день нет.

Цель работы. Представить собственный опыт применения CAR-T-клеточной терапии в первой линии у пожилого больного с мутацией в гене *TP53* после битаргетной терапии ибрутинином и венетоклаксом.

Материалы и методы. Больной М., 68 лет, был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в 2021 году. При обследовании были выявлены гиперлейкоцитоз ($978 \times 10^9/\text{л}$), анемия (55 г/л), тромбоцитопения ($30 \times 10^9/\text{л}$), спленомегалия (250×180 мм). По результатам проведенных исследований был установлен диагноз ЛКМ с комплексным кариотипом, делецией 17p13, 13q14 и мутацией p.R248W в 7-м экзоне гена *TP53* (VAF=26%).

Результаты и обсуждение. На первом этапе с целью циторедукции больному было проведено два сеанса лейкоцитафереза и предфаза циклофосфамидом и дексаметазоном. С 3-го дня была начата терапия ибрутинином в дозе 420 мг/сутки и венетоклаксом в дозе 100 мг/сутки. Через 2 дня на фоне проводимой терапии значительно уменьшились размеры селезенки, количество лейкоцитов крови

снизилось до $0,7 \times 10^9/\text{л}$, что послужило причиной развития синдром лизиса опухоли и отмены препаратов. В результате интенсивной терапии (ГДФ, коррекция метаболических и электролитных нарушений) состояние больного было стабилизировано, что позволило возобновить лечение. Через 7 дней количество лейкоцитов составляло $2,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов — 70%, тромбоцитов — $90 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 95 г/л. Минимальная остаточная болезнь (МОБ) составляла 4%. По данным секвенирования нового поколения аллельная нагрузка мутации в гене *TP53* — 0,8%. Больному было выполнено 2 трансфузии анти-CD19 CAR-T-клеток, вследствие чего была достигнута полная ремиссия ЛКМ. Через 24 месяца после терапии у пациента сохраняется МОБ-негативная ремиссия, несмотря на отсутствие персистенции CAR-T-клеток в периферической крови.

Заключение. Использование «chemo-free» подхода для пожилых больных является наиболее оправданным, как с точки зрения эффективности, так и приемлемой токсичности. Однако, учитывая развитие тяжелого синдрома лизиса опухоли для больных с гиперлейкоцитозом рациональна постепенная еженедельная эскалация доз венетоклакса. Длительность ремиссии только при применении таргетной терапии при наличии мутаций в гене *TP53* обычно не продолжительная, в связи с чем рационально в качестве консолидации выполнение CAR-T клеточной терапии. Впервые представленный опыт применения комбинации ибрутиниба и венетоклакса с последующей CAR-T клеточной терапией без ПХТ у пожилого больного ЛКМ продемонстрировал возможность достижения длительной ремиссии, и, возможно, даже излечения заболевания.

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

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ *TP53* ПО ПРОТОКОЛУ «ЛКМ-2016»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. По данным C.W. Eskelund и соавт. 2016 г. было показано, что наличие мутаций в гене *TP53* при ЛКМ сопряжено с высоким риском раннего рецидива и рефрактерного течения заболевания, вне зависимости от интенсивности проводимой ПХТ. Поэтому с 2016 г. в ФГБУ «НМИЦГ» было инициировано исследование «ЛКМ-2016». Стратификация больных на группы риска и выбор тактики терапии были основаны в зависимости от наличия/отсутствия мутаций в гене

Таблица. Спектр мутаций в гене *TP53* и результаты терапии

ФИО, возраст	Экзон	Позиция	Аллельная нагрузка	Результаты
К.И.В., 44	5 экзон	p.Y126C	15%	ПР, 91 мес
В.Л.И., 68	6 экзон	c.560-2A>G	15%	прогрессия, умер
Б.Е.А., 63	7 экзон	p.R248Q	15%	прогрессия, умерла
А.Д.М., 43	7 экзон	p.R248W	15%	ПР, 54 мес
С.В.В., 71	7 экзон	p.R248W		прогрессия, умер
Л.Н.И., 68	8 экзон	p.C277X	84%	прогрессия, умерла
Н.В.Я., 49	8 экзон	p.R290H	4%	прогрессия, умерла
Г.Ю.В., 59	5 экзон	p.V173M	13%	ПР, 36 мес
Б.И.В., 39	8 экзон	p.R282W	36%	COVID-19, умер
Т.Е.В., 53	6 экзон	p.H214R	49%	COVID-19, умер
Ш.В.В., 69	6 экзон	p.S215R	74%	ТЭЛА, умер
Н.О.В., 70	8 экзон	p.E271K	84%	прогрессия, умерла
С.В.С., 61	5 экзон	p.V173G	52%	инфекция, умер
М.В.З., 68	7 экзон	p.R248W	26%	ПР, 22 мес
А.Р.Г., 66	6 экзон	p.R213Q	26%	ПР, 12 мес
М.С.В., 47	6 экзон	c.672+1G>A	50%	ПР, 9 мес
К.К.В., 46	8 экзон	p.R273H	8%	ПР, 8 мес
К.М.Е., 58	8 экзон	c.867_868ins	32%	ПР, 5 мес

TP53. При проведении многофакторного анализа было подтверждено, что наличие мутаций в гене *TP53* является единственным фактором неблагоприятного прогноза ($p=0,006$). Тактика терапии для больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53* не разработана. Среди наиболее перспективных опций рассматривается применение клеточной терапии [M. Wang, 2023]. Для оценки эффективности использования таргетных препаратов необходимы более длительные сроки наблюдения [M. Wang, 2023–2023].

Цель работы. Представить долгосрочные результаты терапии больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53* по протоколу «ЛКМ-2016».

Материалы и методы. Из 78 больных ЛКМ у 18 (23%) были выявлены мутации в гене *TP53* (таблица). Средний возраст больных составил 58 (39–71) лет. Соотношение мужчины: женщины=12:6. Во всех случаях

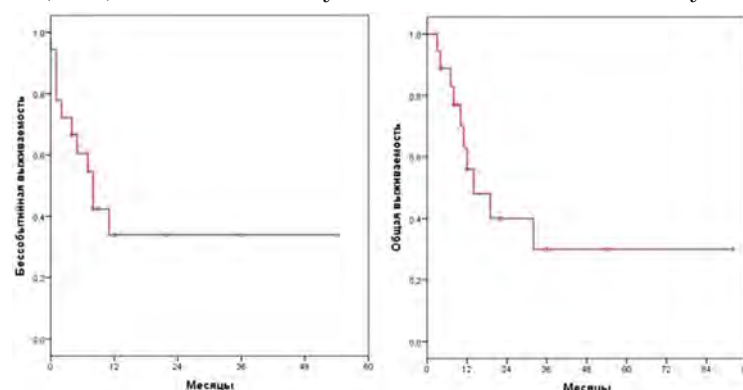


Рис.

была установлена 4 стадия заболевания по Ann Arbor. По результатам обследований: гиперлейкоцитоз — 5 (28%) (среднее количество лейкоцитов — 319 ((61–978)×10⁹/л), повышение активности ЛДГ — 13 (72%) больных (среднее значение — 767 (250–4329) Ед/л. Группа высокого риска по МIP1 — 13 (72%) больных. ПЭТ/КТ в дебюте заболевания было выполнено 11 больным, из них у 4 — SUVmax составило более 10,3. Бластоидная морфология — 12 (67%) случаев, ki-67> 30% — в 9 из 15 (60%) случаев. Комплексный кариотип был выявлен у 14 (87%) больных, в 2 случаях — хромосомные aberrации отсутствовали, 2 — нет митозов. Делеция 17p13 была выявлена у 10 (55%) больных, в 8 случаях с мутациями TP53 делеция 17p13 не была обнаружена (45%).

Результаты и обсуждение. В настоящее время живы 8 из 18 больных ЛКМ с мутациями в гене TP53. Из 8 больных 5 была выполнена алло-ТГСК (3 — гапло-ТГСК, 1 — неродственный НЛА — идентичный донор, 1 — родственный НЛА-идентичный донор), 1 больному проведена CAR-T клеточная терапия, 1 (66 лет) — терапия

по протоколу RB с ибрутинибом (SHINE) и 1 (46 лет) — R-BAC/R-NA с ибрутинибом. При среднем сроке наблюдения 29 (5–91) месяцев у всех больных сохраняется ПР ЛКМ. Среди остальных 10 больных 6 погибли от прогрессии заболевания (в том числе 2 после алло-ТГСК) и 4 больных от осложнений (1 — ТЭЛА в ПР, 2 — листериозный сепсис после алло-ТГСК в ПР, 2 — COVID-19 после алло-ТГСК в ПР). Таким образом, БСВ и ОВ больных ЛКМ с мутациями в гене TP53 составила 30% (рис. 1).

Заключение. На сегодняшний день единственным эффективным подходом к излечению молодых больных ЛКМ с мутациями в гене TP53 остается только применение клеточной терапии (алло-ТГСК или CAR-T клеточной терапии). Для пожилых больных CAR-T клеточная терапия является единственной опцией терапии. Применение комбинации ибрутиниба и ПХТ (RB; R-BAC/R-NA) в двух случаях позволило достичь ПР заболевания, однако, для окончательных выводов необходимо долгосрочное наблюдение.

Звонков Е. Е.¹, Габеева Н. Г.¹, Королева Д. А.¹, Татарникова С. А.¹, Бадмажапова Д. С.¹, Беляева А. В.¹, Бидерман Б. В.¹, Обухова Т. Н.¹, Ковригина А. М.¹, Сударикив А. Б.¹, Боголюбова-Кузнецова А. В.¹, Галстян Г. М.¹, Масчан М. А.², Конопля Н. Е.³, Паровичникова Е. Н.¹

CAR-T КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВНЫХ/РЕФРАКТЕРНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ³ГУ РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

Введение. Современным стандартом лечения больных с рецидивом/рефрактерностью В-клеточных неходжкинских лимфом (р/р В-НХЛ) является последовательное применение различных программ ХТ, ауто/алло-ТГСК и таргетной терапии. Однако с каждой последующей линией нарастает токсичность и снижается эффективность, поэтому прогноз для данной группы больных остается крайне неблагоприятным. На сегодняшний день наиболее перспективным методом лечения является CAR-T клеточная терапия.

Цель работы. Представить собственный опыт CAR-T терапии больных р/р В-НХЛ.

Материалы и методы. С сентября 2018 г. по октябрь 2023 г. терапию CAR-T клетками получили 11 б-х с р/р В-НХЛ: ДВККЛ — 3, ЛБ — 2, HGBL трансф из ФЛ — 1, ПМЛ — 1, ФЛ2-3А — 3, ЛКМЗ — 1). Средний возраст 49 (32–65); М/Ж=7/4; у 6 (54%) из 11 выявлена мутация в гене TP53; среднее кол-во линий терапии 2 (1–4); 4 б-м была выполнена ауто-ТГСК; у 6 применялась таргетная терапия; 4 б-м в качестве первой линии проводилась интенсивная терапия R-mNHL-BFM-90. Статус заболевания перед CAR-T терапией: полная ремиссия — 1, частичная ремиссия — 1, рецидив — 4 (в том числе с поражением ЦНС — 1),

прогрессия — 5 б-х. Характеристика б-х и проведенная терапия представлены в таблице.

Результаты и обсуждение. Анти-CD19 CAR-T терапию получили 7 б-х; анти-CD19/22 — 1, анти-CD19/20/22 — 1, CD19/22/GD2 — 1, CD19/CD30/CD22/PSMA — 1 б-й. Всем 11 б-м проводилась стандартная лимфодеплеция (флударабин 150мг, циклофосфамид 1800 мг). В день введения CAR-T клеток проводили профилактику синдрома выброса цитокинов (СВЦ) тоцилизумабом. Синдром СВЦ по шкале CTCAE 5.0 1 степени развился у 2 б-х. Нейротоксичность отмечалась у 1 б-го с нейролейкемией. Гематологической токсичности 3–4 степени не было зарегистрировано ни у одного больного. Анализ результатов лечения проведен у 10 б-х; у всех 10 (100%) достигнута ПР. Еще у 1 б-го на раннем этапе после CAR-T (+2 мес) отмечается положительная динамика. При медиане наблюдения 11 мес (2–60) из 10 б-х рецидив на +3 мес. развился у 1 (10%) с ЛБ с мутацией в гене TP53; 1 (10%) погиб от SARS-CoV-2 на +11 мес.

Заключение. Наш собственный опыт продемонстрировал высокую эффективность CAR-T клеточной терапии в лечении р/р В-НХЛ, в том числе с мутациями в гене TP53. В перспективе рационально выделять группу высокого риска развития рецидива для интеграции CAR-T терапии уже в первой линии лечения.

Таблица. Характеристика и результат CAR-T терапии 11 больных

№	Пол, возраст	Диагноз	TP53+	Кол-во линий	Терапия	Результат	CAR-T	Результат, мес
1	Ж, 32	ПМЛ, IIIст	wt	1	R-EPOCH № 5	Рец в ЦНС	CD19/CD30/CD22/PSMA	ПР +60
2	Ж, 56	ФЛ 2, IVст	wt	3	GB № 6, R-CHOP № 4, R-DHAP № 2, ауто-ТГСК, Леналидомид № 2	Рец	CD19/CD22 GD2	ПР +54
3	М, 55	ДВККЛ, non-GCB, IIIст	wt	3	R-mNHL-BFM-90 №6, R-DHAP № 2, ауто-ТГСК	ПР	CD19/CD22	ПР +36
4	Ж, 65	ФЛ 3А IIIст	wt	4	R-CHOP № 4, R-DHAP № 2, R-mNHL-BFM-90 +Лена № 2 ауто-ТГСК, РЕРС № 1, Ибрутиниб+Венетоклакс №2	Рец	CD19/CD22 CD19/CD20	ПР 11, смерть от Cov2
5	М, 38	ДВККЛ non-GCB, IIIст	mut	2	R-mNHL-BFM-90+Леналидомид № 2, DHAP+Бендамустин +Ибрутиниб +Леналидомид № 1	Прогр	CD19	ПР +21
6	М, 64	ФЛ 3А трансф в ДВККЛ IIст	mut	3	R-CHOP № 4, DHAP № 2, ауто-ТГСК Дувелисб № 1, R2 № 1	Рец	CD19	ПР +11
7	М, 35	ЛБ, IV ст нейролейк	mut	2	R-mNHL-BFM-90 № 4 Полатузумаб+Ниволумаб №3	Прогр	CD19	ПР +8
8	Ж, 54	сЛКМЗ IIIст трансформ в ДВККЛ	mut	1	Спленэктомия, R-EPOCH №2, R-HMAN#2	ЧР	CD19	ПР +7
9	М, 65	ДВККЛ IIE ст, single MYC	wt	3	R-CHOP № 4, R-DHAP № 2, CMED	Прогр	CD19	ПР +3
10	М, 40	ЛБ, III ст	mut	2	R-mNHL-BFM-90 № 4 ЦФ № 1	Прогр	CD19	ПР Рецид через 4 мес
11	М, 34	HGBL IV ст трансф из ФЛ	del17p/mut	1	R-mNHL-BFM-90+Венетоклакс № 2	Прогр	CD19	ЧР +2

Зорина Н. А., Минаева Н. В., Хоробрых М. Н., Лагунова М. В., Целоусова О. М., Васкина Е. А., Татаурова И. П.

РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С ПРИОБРЕТЕННОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в первой линии терапии является оптимальным методом лечения тяжелой и сверхтяжелой форм

приобретенной апластической анемии (ПАА) у детей при наличии HLA-совместимого родственного донора. В случаях неудачи комбинированной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) проводится

алло-ТГСК от HLA-совместимого неродственного или альтернативного донора.

Цель работы. Оценить результаты алло-ТГСК у детей с ПАА в ФГБУН «КНИИГиП КФМБ России».

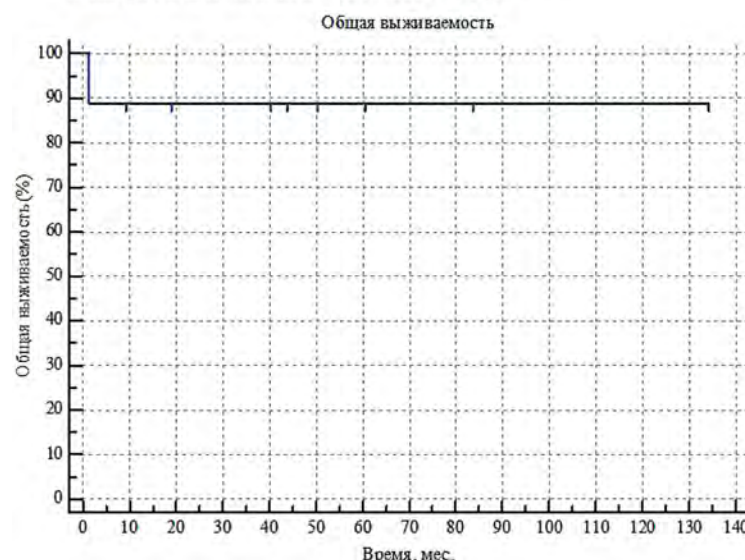
Материалы и методы. В период с 2005 по 2023 г. было выполнено 9 алло-ТГСК пациентам в возрасте 4–16 лет (медиана — 9,2) с диагнозом ПАА. У 6 из них диагностирована сверхтяжелая форма заболевания, у 3 — тяжелая, у 2 выявлен минорный ПНГ клон. Семи пациентам была проведена алло-ТГСК от полностью HLA-совместимого родственного донора, 2 пациентам — от полностью совместимого неродственного донора в случае неудачи 2 курсов комбинированной ИСТ. Использовали режим кондиционирования (РК) сниженной интенсивности: флударабин (суммарная доза 120 мг/м²), циклофосфан (суммарная доза 100 мг/кг) с включением антигитотоксического глобулина (АТГАМ) (суммарная доза 100 мг/кг) и ритуксимаба 375 мг/м² на -1 день. При проведении неродственных ТГСК РК был модифицирован: АТГАМ заменен на алемтузумаб у одного пациента, включен бусульфид 8 мг/кг, учитывая множественные трансфузии в анамнезе, у другого. Для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) использовали циклоспорин А в дозе 3 мг/кг в сутки в комбинации с метотрексатом (15 мг/м² в Д+1, 10 мг/м² Д+3, Д+6) или микофенолата мофетилем 30 мг/кг. Источником трансплантата были стволовые клетки периферической крови у 6 (66,7%) пациентов, костный мозг — у 3 (33,3%). Медиана времени от диагностики заболевания до алло-ТГСК составила 61 день (30–111) при проведении ТГСК в первой линии терапии и 395 дней — после неудачи комбинированной ИСТ.

Результаты и обсуждение. На момент анализа данных живы 8 пациентов (медиана наблюдения 45,5 мес (9162)). Пятилетняя общая выживаемость пациентов с ПАА после алло-ТГСК составила 88,9% (рис.). У всех реципиентов зафиксировано первичное приживление трансплантата, была характерна длительная персистенция смешанного химеризма до 1 года. Ни у одного из детей не отмечено мукозита II–IV степени. Тяжелые инфекционные осложнения в ранний посттрансплантационный период наблюдались только у 2 реципиентов.

Причиной смерти 1 пациента после неродственной алло-ТГСК на +120 сут явилась острая РТПХ IV ст, осложненная сепсисом и рефрактерным клостридиальным колитом. Острая РТПХ с поражением кожи 1 ст. развилась у 1, хроническая ограниченная РТПХ с поражением кожи наблюдалась также у 1 ребенка. Вторичного отторжения трансплантата, развития рецидива заболевания не зафиксировано.

Заключение. Проведение родственной алло-ТГСК у детей с тяжелой и сверхтяжелой формами ПАА в первой линии терапии является эффективным методом лечения, не вызывающим тяжелых осложнений, низкой частотой развития острой и хронической РТПХ. Результаты неродственной трансплантации в случае неудачи комбинированной ИСТ сопряжены с более высоким риском развития РТПХ и инфекционных осложнений.

Рисунок 1. Общая выживаемость у детей с приобретенной апластической анемией после алло-ТГСК



Зубарева Л. М.¹, Донсков С. И.², Гапонова Т. В.³, Ильичев В. Н.⁴, Игнатова Н. Б.⁴, Васильев Н. И.¹, Михайлова Н. М.¹

АДСОРБЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ГРУППСПЕЦИФИЧЕСКОГО А-АНТИГЕНА ЭРИТРОЦИТОВ И ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ БОЛЬНЫХ ОРВИ COVID-19

¹ОГБУЗ «Смоленский центр крови», ²ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», ³ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ⁴ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»

Введение. В предыдущих исследованиях нами было установлено, что ОРВИ COVID-19 в Российской Федерации, так же как и в других странах, существенно чаще развивается у лиц, имеющих группу крови А(II).

Цель работы. Сравнить адсорбционную активность эритроцитов и легочной ткани больных ОРВИ COVID-19, содержащих группоспецифический А-антиген, с аналогичными показателями неинфицированных больных. Основанием для исследования послужило наше предположение о том, что вирус SARS-CoV-2 имеет рецепторы, распознающие группоспецифические Аполисахариды человека подобно α-изогемагглютиниnam, адсорбирующимся на эритроцитах и других тканях, имеющих антиген А. Известно, что некоторые вирусы, например цитоплазматический вирус Sendai, обладают способностью агглютинировать эритроциты человека.

Материалы и методы. Исследовали содержащие А-антиген эритроциты и ткань легкого 42 больных ОРВИ COVID-19, умерших от этого заболевания, в том числе 28 пациентов, имевших группу крови А(II), 10 — А₂(II) и 4 — АВ(IV). Контрольную группу составили 7 неинфицированных больных, умерших от инфаркта и инсульта, из них 6 имели группу крови А(II), 1 — А₂(II). Адсорбцию антител проводили путем смешивания 0,3 мл эритроцитов или измельченной ткани легкого, трижды отмытых физиологическим раствором, и 0,3 мл стандартной изогемагглютинирующей сыворотки анти-А с титром антител 1:32, 1:64 или 1:128. После инкубации смеси в течение 10 мин. при температуре +3...+5 °С супернатант титровали стандартными эритроцитами А(II).

Результаты и обсуждение. Адсорбционная активность эритроцитов и ткани легкого больных коронавирусной инфекцией и интактных

пациентов существенно не отличалась. Исходный титр контрольных сывороток, 1:32 — 1:128, после адсорбции эритроцитами или тканью легкого инфицированных и неинфицированных больных, имевших группу крови А(II), снижался до 0–1:8, больных, имевших группу крови А₂(II), — до 1:2–1:64. Титры антител после адсорбции материалом инфицированных больных, имевших группу крови АВ(IV), соответствовали аналогичным показателям больных, имевших группу крови А(II), — от 0 до 1:8. Адсорбционная активность эритроцитов была в большинстве случаев выше, чем ткани легкого, на 1–2 степени во всех группах обследованных. Наличие или отсутствие в фенотипе больных антигена D не сказывалось на адсорбционной активности исследуемой ткани.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о том, что адсорбционная активность группоспецифического полисахарида А как у инфицированных вирусом SARS-CoV-2, так и у неинфицированных одинакова. Можно полагать, что вирус SARS-CoV-2 не имеет рецепторов, аналогичных α-изогемагглютиниnam человека. Таким образом, инфицирование этим вирусом преимущественно лиц А(II) вряд ли обусловлено повышенной тропностью вируса SARS-CoV-2 именно к группоспецифическому А-полисахариду, а скорее, зависит от другого фактора или факторов, коррелирующих с групповой принадлежностью. В частности, остается невыясненным, содержит ли вирус SARS-CoV-2 мимикрирующие компоненты, подобные группоспецифическому полисахариду А, что могло бы объяснить повышенную частоту группы крови А(II) среди инфицированных.

Ибрагимов А. М.¹, Баранова О. Ю.², Кичигина М. Ю.², Рогожин Д. В.², Сенченко М. А.², Гришина И. В.³, Исакова А. А.⁴,
Антипова А. С.², Тумян Г. С.²

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НИВОЛУМАБА В ЛЕЧЕНИИ САРКОМЫ ИЗ ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

¹НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ⁴ФГАОУ «ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Саркома из фолликулярных дендритных клеток (СФДК) является крайне редким злокачественным заболеванием, происходящим из фолликулярных дендритных клеток первичных и вторичных фолликулов лимфатических узлов. В отечественной и зарубежной литературе описания СФДК ограничиваются сериями отдельных клинических наблюдений. Прогноз СФДК остается крайне неблагоприятным и требует поиска новых мишеней для лекарственного воздействия. По данным недавно проведенных исследований, молекулярно-генетический и иммуногистохимический профиль опухолевых клеток при СФДК в ряде случаев может характеризоваться высокой экспрессией лиганда программированной клеточной смерти 1 (PD-L1), а также мутацией BRAFV600E.

Цель работы. Изучить экспрессию PD-L1 и мутацию BRAFV600E в опухолевой ткани больного СФДК и оценить возможность применения новых препаратов в зависимости от полученных результатов.

Материалы и методы. Мужчина 34 лет обратился к врачу в ноябре 2022 года с жалобами на выраженную одышку в покое, отеки лица и верхних конечностей, лихорадку. При обследовании обнаружены 3 массивных опухолевых образования переднего и заднего средостения с максимальными размерами более 8 см каждый с врастанием в перикард и развитием двустороннего гидроторакса и гидроторакса. При гистологическом анализе опухоли выявлено новообразование, состоящее из солидных полей неопластических клеток овоидной, округлой и неправильной формы с округлыми, умеренно гиперхромными ядрами; клетки фокально формируют завихрения, среди описанных клеток видны мелкие лимфоциты. Митотическая

активность низкая. При ИГХ-исследовании имеет место диффузная экспрессия клетками CD21, CD23, CD35, EMA, Podoplanin, Vimentin, CD99, слабая CD117, отсутствие экспрессии panCK, EBER, CK20, CD34, TdT, CD20, CK19, PAX-8, CD5, PLAP, Chromogranin, S100, CD30. Отдельно был определен PD-L-статус опухоли: клеточность образца — более 100 клеток опухоли, Combined Positive Score — 100, TPS — 95%, IC — 5%. Таким образом, был сформулирован диагноз — саркома из фолликулярных дендритных клеток с высокой экспрессией PD-L1. При молекулярно-генетическом исследовании в 597–601 кодонах 15-го экзона гена BRAF мутации не обнаружено.

Результаты и обсуждение. В качестве инициального противоопухолевого лечения был выбран лекарственный метод. Проведение хирургического лечения и лучевой терапии не представлялось возможным в связи с распространенностью опухоли. До получения окончательных результатов обследования был проведен 1-й курс ХТ по схеме AIM (Доксорубин, Ифосфomid), далее лечение продолжено по схеме EPOCH (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин) + Ниволумаб (в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели). После 2 курсов ХТ и 4 введений Ниволумаба состояние больного значительно улучшилось, была достигнута частичная ремиссия (по критериям RECIST) с сокращением размеров опухоли более чем на 50%.

Заключение. Применение Ниволумаба показало свою непосредственную эффективность при СФДК, однако требуется дальнейшее наблюдение и накопление материала для серьезных выводов. Представляется целесообразным определение экспрессии PD-L1 всем больным с СФДК.

Ибрагимов А. М.¹, Баранова О. Ю.², Антипова А. С.², Палладина А. Д.², Купрышина Н. А.², Колбацкая О. П.², Тумян Г. С.²,
Исакова А. А.³, Шпирко В. О.²

ИНОТУЗУМАБ ОЗОГАМИЦИН В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНОГО ТЕЧЕНИЯ В-КЛЕТОЧНЫХ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ. ОПЫТ НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ³ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Среди пациентов с рецидивами или резистентным течением В-клеточных острых лимфобластных лейкозов (р/р В-ОЛЛ) частота повторных ремиссий при использовании стандартных схем химиотерапии составляет 18–44%, при этом длительность ответа короткая. Главной терапевтической целью для больных является достижение ремиссии с длительностью, достаточной для подготовки больного к алло-ТГСК. Исследование III фазы INO-VATE показало, что использование иммуноконъюгата Инотузумаба Озогамицина (Ино-О) приводит к двукратному увеличению частоты полных ответов и достижению более высокой частотой МОБ-негативного статуса по сравнению со стандартной противоопухолевой терапией.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность иммунотерапии инотузумабом озогамицином у пациентов с р/р В-ОЛЛ.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с сентября 2021 г. по ноябрь 2023 г. терапия Ино-О проведена 18 пациентам в возрасте старше 18 лет. Распределение по полу было равным. Средний возраст больных 32 года (диапазон 21–66 лет). Инфильтрация костного мозга бластными клетками составляла в среднем 54% (колебания 2%–84%). У всех пациентов при иммунофенотипировании выявлена экспрессия CD22 на бластных клетках. К началу терапии Ино-О у 4 (21%) пациентов были экстрамедуллярные очаги поражения, у 1 (6%) больного нейтролейкемия. Ph-негативный вариант диагностирован у 17 (94%) больных, Ph-позитивный у 1 (6%). Кандидатами для проведения алло-ТГСК являлись 15 (82%) пациентов. Пред началом Ино-О

пациентам в среднем были проведены 3 линии предшествующей терапии (от 2 до 6), из них 3 (17%) больным — алло-ТГСК. К моменту данного анализа 3 пациента находятся в процессе 1-го курса индукционной терапии Ино-О.

Результаты и обсуждение. Непосредственный эффект с достижением полной клинико-гематологической ремиссии составил 84% (у 12 из 15), МОБ-негативный статус констатирован у 78% (у 11 из 15) пациентов. Большинство ремиссий были достигнуты после 1-го курса 71% (у 11 из 15) больных. Прогрессирование после 1-го курса отмечено у 2 (12%) пациентов, после 2-го курса у 1 (6%). Алло-ТГСК выполнена 8 (50%) пациентам. При медиане наблюдения 9 месяцев, живы на момент проведения анализа 15 (82%) пациентов. На фоне прогрессирования основного заболевания погибли 2 (12%) больных, в раннем посттрансплантационном периоде 1 (6%). У 2 (12%) пациентов диагностирована конверсия МОБ статуса через 13 мес., 16 мес.; у 1 (6%) больного развернутый рецидив заболевания через 8 месяцев от окончания терапии. Осложнения III–IV ст. по шкале СТС АЕ наблюдалось у 4 (23%) пациентов и были представлены индуцированной миелосупрессией. Печеночная токсичность I–II ст. отмечалась у 6 (32%) пациентов. Случаев веноокклюзионной болезни не зарегистрировано ни на терапии Ино-О, ни после алло-ТГСК.

Заключение. Инотузумаб озогамицин показал высокую эффективность у взрослых пациентов с р/р В-ОЛЛ, с высоким уровнем достижения МОБ-негативного статуса, при приемлемых показателях токсичности.

Иваногло Н. М., Крылова Т. В., Шапошникова И. В., Козак С. С.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ КОМПОНЕНТАМИ ДОНОРСКОЙ КРОВИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр крови»

Введение. Основной задачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Пензенский областной клинический центр крови» (далее — Центр крови) является обеспечение пациентов лечебных учреждений Пензенской области необходимым количеством безопасных и эффективных компонентов крови. С 2020 года в условиях всемирной пандемии коронавирусной инфекции и введением с 16 марта 2020 года постановлением Губернатора Пензенской области режима повышенной готовности в Центре крови предпринимаются дополнительные меры по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции и охраны здоровья как доноров, так и сотрудников учреждения. Несмотря на изменившиеся условия, заготовка крови и ее компонентов осуществляется в соответствии с ежегодным государственным заданием и учетом заявленных потребностей лечебных учреждений (далее — ЛУ).

Цель работы. Выявить закономерности заготовки и выдачи компонентов донорской крови в условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Проанализированы данные мониторинга показателей службы крови по соответствующим месяцам (с января по октябрь) и нарастающему итогу 2020 и 2021 годов.

Результаты и обсуждение. Заготовка и выдача компонентов донорской крови в 2021 году выросли по всем позициям. Рост заготовки: эритроцитсодержащие компоненты на 17,8%, плазма на 10,8%, тромбоциты на 48,6%. При оценке структуры выданных компонентов обращает внимание очевидный рост потребности ЛУ в плазме

(преимущественно антиковидной) и тромбоцитном концентрате. Рост выдачи: эритроцитсодержащие компоненты на 20,5%, плазма на 44,6%, тромбоциты на 48%.

Заключение. В условиях пандемии оказание экстренной медицинской помощи ЛУ осуществляется в полном объеме и безотлагательно. Плановая медицинская помощь сокращена в соответствии с перепрофилированием коечного фонда под лечение COVID-19. Таким образом, потребность ЛУ в компонентах донорской крови находится в прямой зависимости от эпидемиологической обстановки. При стабилизации ситуации с распространением новой коронавирусной инфекции и восстановлением профильной деятельности ЛУ, наблюдается рост заявленных объемов всех категорий компонентов. Благодаря своевременно принятым мерам Центру крови удалось сохранить донорский контингент и обеспечить потребность ЛУ в полном объеме.

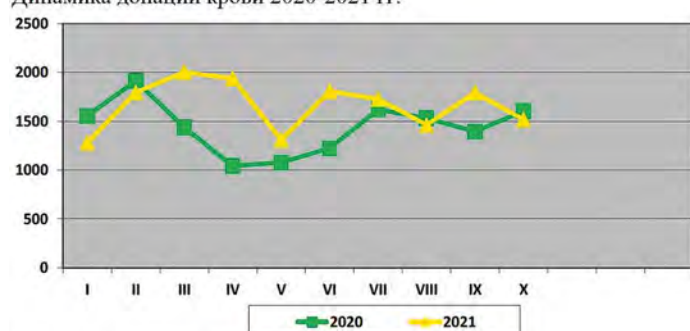
Таблица 1. Заготовка за 10 месяцев 2020–2021 гг.

Компоненты	Эритроцитсодержащие компоненты	Плазма	Тромбоциты
10 месяцев 2020	3869	4708	1854
10 месяцев 2021	4558	5216	2755
Рост%	17,8	10,8	48,6

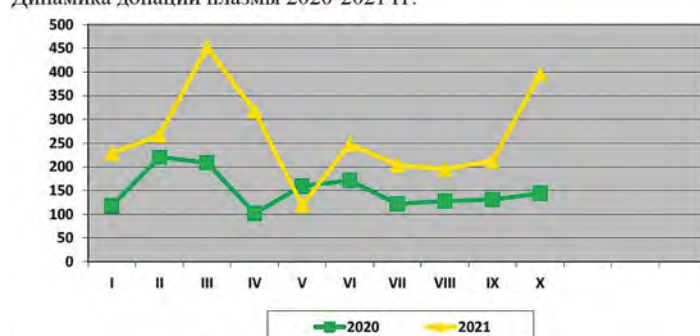
Таблица 2. Выдача за 10 месяцев 2020–2021 гг.

Компоненты	Эритроцитсодержащие компоненты	Плазма	Тромбоциты
10 месяцев 2020	3674	2975	1860
10 месяцев 2021	4428	4302	2753
Рост %	20,5	44,6	48

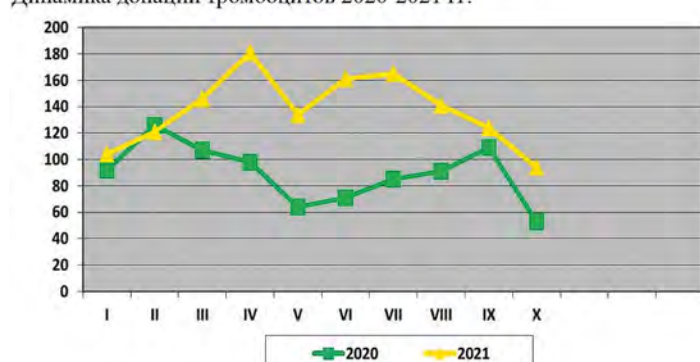
Динамика донаций крови 2020-2021 гг.



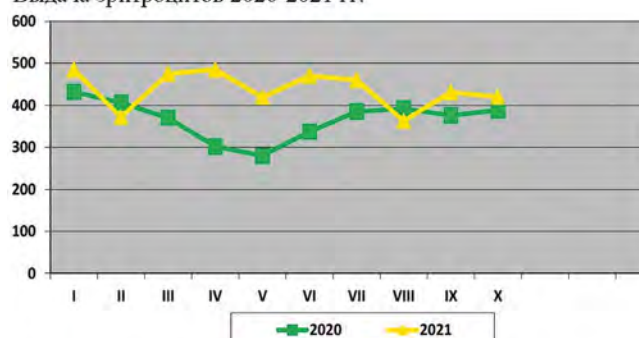
Динамика донаций плазмы 2020-2021 гг.



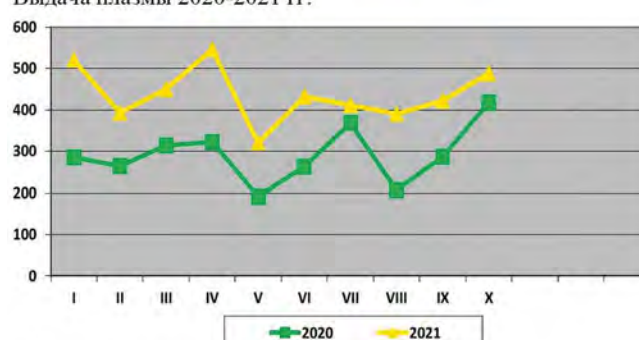
Динамика донаций тромбоцитов 2020-2021 гг.



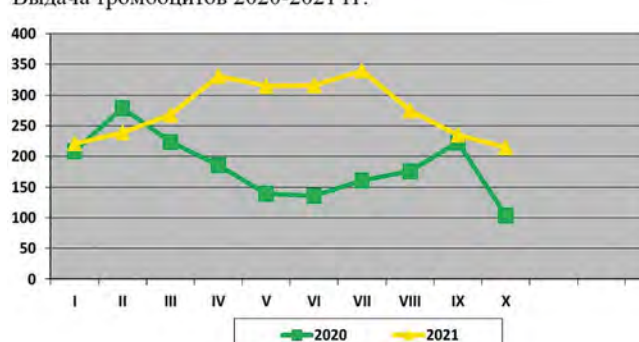
Выдача эритроцитов 2020-2021 гг.



Выдача плазмы 2020-2021 гг.



Выдача тромбоцитов 2020-2021 гг.



Иваногло Н. М., Крылова Т. В., Шапошникова И. В., Козак С. С.

ИЗМЕНЕНИЕ НОМЕНКЛАТУРЫ ЭРИТРОЦИТОСодержащих СРЕД, ПЕРЕЛИТЫХ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2021–2023 ГОДЫ

ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр крови»

Введение. Переливание компонентов донорской крови наряду с терапевтическим эффектом всегда несет угрозу развития посттрансфузионных осложнений. При выборе эритроцитсодержащей среды (ЭСС) необходимо помнить, что инфекционная и иммунологическая безопасность компонентов донорской крови является важнейшим принципом гемотрансфузий. В Пензенском областном клиническом центре крови ЭСС получают путем центрифугирования заготовленной цельной донорской крови с удалением максимального количества плазмы, с последующим введением добавочных растворов, в ряде случаев с удалением лейкотромбоцитарного слоя или предварительной лейкофильтрацией. В последние годы для снижения риска развития посттрансфузионных реакций и осложнений (аллоиммунизации антигенами донорской крови, пирогенного действия содержащихся в ней цитокинов и развития болезни «трансплантат против хозяина» при наличии жизнеспособных донорских лимфоцитов) и обеспечения стандартов оказания медицинской помощи при заготовке ЭСК предпочтение отдается средам с повышенной иммунологической и инфекционной безопасностью (эритроцитной взвеси, эритроцитной взвеси, подвергнутой лейкоредукции, отмытым эритроцитам).

Цель работы. Анализ изменений номенклатуры и объемов ЭСС, переливаемых в лечебных учреждениях (ЛУ) Пензенской области за 2021–2022 годы и 9 месяцев 2023 года.

Материалы и методы. Обработка информации, представленной ЛУ в форме статистического учета и отчетности № 64, и протоколов отчетных форм по передаче в ЛУ компонентов донорской крови в Автоматизированной информационной системы трансфузиологии (АИСТ).

Результаты и обсуждение. Проведен анализ данных отчетных форм за 2021–2022 годы и 9 месяцев 2023 года. За период отмечается значительное снижение доли переливаний эритроцитной массы

от общего объема переливаемых ЭСС (2021 год — 39%, 2022 — 14%, 9 месяцев 2023 года — 1,5%), и рост доли объемов переливаний ЭСС с улучшенными характеристиками (эритроцитная взвесь: 2021 год — 23%, 2022 — 47%, 9 мес. 2023 — 47%; эритроцитная взвесь с удаленным лейкотромбоцитарным слоем: 2021 год — 20%, 2022 — 24%, 9 мес. 2023 — 33%; эритроцитная взвесь лейкоредуцированная: 2021 год — 18%, 2022 — 15%, 9 мес. 2023 — 18,5% (рисунок). За 3 года доля объемов переливаний ЭСС с улучшенными характеристиками выросла с 61% до 98%.

Заключение. При гемотрансфузиях в ЛУ Пензенской области прослеживается четкая тенденция отказа от переливаний эритроцитной массы в пользу ЭСС с улучшенными реологическими свойствами и повышенной иммунологической и инфекционной безопасностью.

Динамика переливаний эритроцитсодержащих сред (2021 год – 9 месяцев 2023 года)

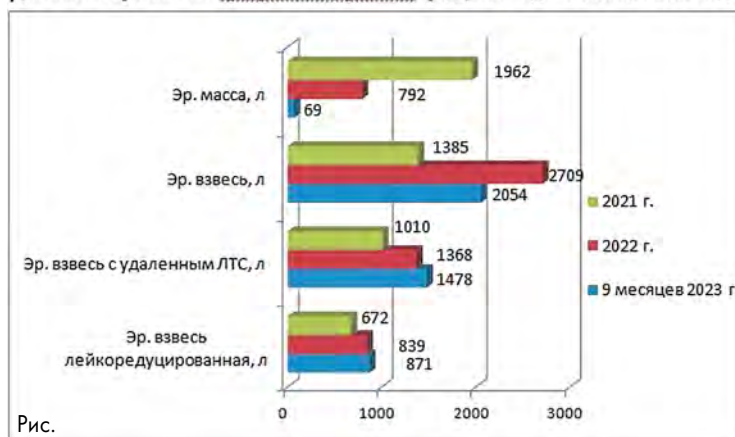


Рис.

Иванчей О. С., Моор Ю. В.

АНАЛИЗ ВЫДАЧИ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ ИЗ ГБУЗ НСО «НКЦК» ЗА ПЕРИОД 2017–2022 гг.

ГБУЗ НСО «НКЦК»

Введение. Многочисленными исследованиями доказано, что вирус, вызывающий COVID-19, в 35% случаев приводит к развитию тромбоцитопении. Значимость снижения тромбоцитов в различных исследованиях отличается, а достоверные сведения о тромбоцитопении в отдаленном периоде отсутствуют.

Цель работы. Оценить динамику выдачи концентрата тромбоцитов (КТ) за период 2017–2022 гг. как косвенный показатель увеличения количества пациентов, нуждающихся в трансфузии КТ.

Материалы и методы. Для проведения анализа использовались данные годовых и месячных отчетов ГБУЗ НСО «НКЦК», данные Журнала приема заявок.

Результаты и обсуждение. По результатам анализа годовых отчетов было выявлено, что до пандемии новой коронавирусной инфекции выдача КТ в период 2017–2019 гг. сохранялась на уровне $5622,67 \pm 57,3$ терапевтических доз (т.д.) в год. Однако, с 2020 г. по 2022 г., наблюдается увеличение выдачи — на 21,7%, 18,5% и на 10,5% соответственно. Терапевтическая доза КТ, выпускаемая ГБУЗ НСО «НКЦК», составляет $2,5 \times 10^{11}$ клеток/дозе. Анализ выдачи КТ в зависимости от профиля пациентов показал, что увеличение наблюдалось преимущественно за счет гематологических больных. Динамика выдачи за период 2019–2022 гг. составила: 2632 т.д., 3121 т.д. (прирост на 18,6%), 3970

т.д. (+ 27,2%), 4789 т.д. (+20,6%) соответственно. Также существенно увеличился показатель выдачи КТ на 1 гематологическую койку в Новосибирской области с 2019 по 2022 г. (15,02 т.д., 20,8 т.д., 24,6 т.д., 29,7 т.д. соответственно). Обеспеченность заявок за весь анализируемый период составила 100%. В отделениях общего профиля 64,9% пациентов составляли пациенты с установленными онкологическими диагнозами, которым трансфузии КТ требовались в межкурсовый период, после химио-, лучевой терапии или в качестве подготовки к оперативному или химиотерапевтическому лечению. При анализе заявок видно, что число онкологических пациентов, нуждающихся в трансфузии КТ, увеличилось на 28,9% в период 2020–2022 гг. по сравнению с периодом 2017–2019 гг., однако количество требуемого КТ на 1 пациента снизилось и достоверных различий между периодами 2017–2019 и 2020–2022 гг. не выявлено.

Заключение. Данные НКЦК свидетельствуют, что потребность в КТ имеет положительную динамику, в основном, за счет гематологических пациентов, наибольшее увеличение потребности отмечено в период 2022–2022 гг. (на $16,9 \pm 2,2\%$), что, возможно, имеет связь с новой коронавирусной инфекцией. Необходимо дальнейшее изучение механизмов развития тромбоцитопении при COVID-19, в том числе в отдаленный период.

Игнатова Е. Н., Тихомиров Д. С., Демин М. В., Туполева Т. А.

СОЧЕТАННАЯ ВГВ- И ВГС-ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пациенты с заболеваниями системы крови являются группой риска инфицирования вирусами гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС). У некоторых пациентов маркеры двух вирусов выявляются одновременно и может наблюдаться явление вирусной интерференции.

Цель работы. Проанализировать спектр маркеров сочетанной ВГВ- и ВГС-инфекции у пациентов с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Включены 1186 пациентов (м/ж — 640/546, медиана возраста 44 г. (18–85)) НМИЦ гематологии с заболеваниями системы крови. В крови пациентов однократно тестировали маркеры ВГВ и ВГС: ДНК ВГВ, РНК ВГС, HBsAg, анти-HBcore, анти-HBcore IgM, анти-ВГС. При получении положительного результата на ДНК ВГВ или РНК ВГС измеряли вирусную нагрузку.

Результаты и обсуждение. Доля пациентов, у которых одновременно выявлены маркеры ВГВ и ВГС, составила 9,53% (113 из 1186). При этом, у всех пациентов данной категории были выявлены анти-HBcore и анти-ВГС, которые свидетельствуют о факте перенесенной инфекции. Медиана возраста пациентов этой когорты составила 46 лет (25–74), что не отличалось от общей группы пациентов, включенных в исследование, а соотношение мужчин и женщин было 95/18. Этот факт можно объяснить преобладанием в данной когорте пациентов с гемофилией А или В — 65,49% (74 из 113). Реже сочетанная инфекция наблюдалась у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови — 26,55% (30 из 113), еще реже у пациентов с заболеваниями системы крови неопухолевого генеза — 7,96% (9

из 113). Помимо анти-HBcore и анти-ВГС в крови пациентов выявлялись маркеры острой фазы инфекции. РНК ВГС обнаружена почти у половины пациентов (46,9%, $n=53$), ДНК ВГВ выявлена у 7,08% ($n=8$), HBsAg — у 7,08% ($n=8$). Анти-HBcore-IgM выявлены у 9,74% ($n=11$), при этом у 3,54% ($n=4$) — в сочетании с HBsAg и ДНК ВГВ, а у 6,2% ($n=7$) — был единственным маркером острой ВГВ-инфекции. Вирусная нагрузка варьировала в широком диапазоне. Низкая концентрация РНК ВГС (менее 105 МЕ/мл) выявлена у 21,15% (11 из 52) пациентов, а высокая — у 78,85% (41 из 52). В то же время, низкая концентрация ДНК ВГВ (менее 104 МЕ/мл) обнаружена у 71,43% (5 из 7) пациентов, высокая — у 28,57% (2 из 7). Одновременная репликация обоих вирусов (наличие ДНК ВГВ и РНК ВГС) зафиксирована только у одного пациента. При этом концентрация вирусных геномов у него в крови составила менее 150 МЕ/мл для ДНК ВГВ и $7,5 \times 10^6$ МЕ/мл для РНК ВГС. Таким образом, РНК ВГС при сочетанной инфекции выявлялась чаще, чем ДНК ВГВ, и была в высокой концентрации. Можно предположить, что это объясняется явлением интерференции вирусов.

Заключение. У пациентов с заболеваниями системы крови одновременная детекция маркеров ВГВ и ВГС в 5,28 раза чаще наблюдалась у мужчин, чем у женщин, что связано с преобладанием в данной когорте пациентов с диагнозом гемофилия (65,48%). В результате интерференции вирусов наблюдается преобладание репликации одного вируса над другим: 46,02% случаев (52 из 113) для ВГС против 6,19% (7 из 113) для ВГВ, $p=0,001$.

Ионова Т. И.¹, Никитина Т. П.¹, Порфирьева Н. М.², Пройдаков А. В.³, Лыжорова Е. В.³, Володичева Е. М.⁴, Мхитарян Л. А.⁵, Мартынова Ю. П.⁶, Читанова Т. В.⁶, Есеева Н. Б.⁷, Иванова М. О.⁸, Поспелова Т. И.⁹, Лямкина А. С.⁹, Ломаиа Е. Г.¹⁰, Лазорко Н. С.¹⁰, Новоселов К. П.¹¹, Князева Е. А.¹¹, Кулагин А. Д.⁸

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ (ИП) И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ РУКСОЛИТИНИБОМ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

¹Межнациональный центр исследования качества жизни; КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ, ²Межнациональный центр исследования качества жизни, ³Коми республиканский клинический онкологический диспансер, ⁴Тюльская областная клиническая больница, ⁵Клиника Башкирского государственного медицинского университета, ⁶Клинический онкологический диспансер № 1 МЗ Краснодарского края, ⁷Ульяновская областная клиническая больница, ⁸ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, ⁹Городская клиническая больница № 2 г. Новосибирска, ¹⁰НМИЦ им. В.А. Алмазова, ¹¹Новгородская областная клиническая больница

Введение. У значительной доли больных ИП имеются разнообразные симптомы, которые приводят к существенному ухудшению качества жизни. Важным критерием эффективности терапии ИП, помимо клинического ответа и безопасности лечения, является качество жизни пациента.

Цель работы. Изучение изменений качества жизни и симптомов у больных ИП в процессе терапии руксолитинибом, а также оценка эффективности и безопасности терапии в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В многоцентровое наблюдательное исследование включали взрослых больных ИП, которые имели показания к терапии руксолитинибом. Пациенты заполняли опросники SF-36 и MPN10 до начала терапии, через 1, 3, 6, 9 и 12 мес после начала лечения. Клинический ответ оценивали в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению Ph⁺ МПН (2020). НЯ оценивали по шкале CTCv4.0. Уменьшение суммарного показателя по MPN10 в процессе лечения на >50% рассматривали как ответ, связанный с уменьшением симптомов. Статистический анализ проводили с использованием t-критерия Стьюдента, критерия Манна — Уитни и обобщенных оценочных уравнений (GEE).

Результаты и обсуждение. В промежуточный анализ включены 39 больных ИП из 9 ЛПУ в РФ (средний возраст — $57,4 \pm 14,1$ года, 53,8% — мужчины). Медиана (Q1; Q3) длительности ИП — 48,3 мес (10,9; 88,4). Группу промежуточного/высокого риска составили 71,8% пациентов, низкого риска — 28,2%. У 84,6% пациентов была спленомегалия. У 71,8% пациентов отсутствовал ответ на предшествующую

терапию, у 28,2% — непереносимость предшествующей терапии. До начала терапии руксолитинибом большинство показателей качества жизни пациентов по данным опросника SF-36 было существенно ниже, чем у условно-здоровых респондентов ($p < 0,05$). Самые низкие показатели наблюдали по шкалам общего здоровья ($38,3 \pm 18,6$), ролевого физического функционирования ($42,0 \pm 42,5$) и жизнеспособности ($48,6 \pm 21,6$). Более половины пациентов испытывали существенно выраженные (> 3 баллов по шкале 0–10) слабость (72,7%), снижение активности (60,6%), ночную потливость (54,6%) и боль в костях (51,5%). При медиане длительности терапии 3 мес (1; 12) ответ зарегистрирован у 96,4% пациентов из числа тех, у кого оценивали ответ ($n=28$); медиана срока достижения ответа — 2,5 мес (1; 3). НЯ 1–2 ст. зарегистрированы у 15,2% больных (анемия, тромбоцитопения, усталость, слабость, боли в животе, сыпь). На фоне терапии в течение 12 мес выявлено существенное улучшение показателей по всем шкалам SF-36 (GEE, $p < 0,001$), в большей степени — для ролевого физического функционирования (в 2,2 раза), общего здоровья (в 2 раза), жизнеспособности (в 1,9 раза) и психического здоровья (в 1,8 раза). Установлено значительное снижение интенсивности всех симптомов по MPN10 (GEE, $p < 0,001$). Ответ на лечение, связанный с уменьшением симптомов (уменьшение MPN10 на > 50%), достигнут у 75,8% пациентов.

Заключение. Показано, что терапия руксолитинибом у больных ИП в условиях реальной клинической практики эффективна, безопасна и сопровождается значительным улучшением всех аспектов качества жизни пациентов и уменьшением актуальных симптомов.

Исаева Н. В., Зорина Н. А., Утемов С. В., Попонина Е. А.

ОЦЕНКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЕМОПОЭЗА У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. Для пациентов с множественной миеломой (ММ) критическим периодом в ходе терапии является восстановление гемопоэза после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Кинетика восстановления кроветворения после ауто-ТГСК может зависеть от количественных и качественных характеристик трансплантата.

Цель работы. Оценить параметры восстановления гемопоэза и потребность в гемотрансфузиях у пациентов с ММ после ауто-ТГСК в зависимости от характеристик трансплантационного биоматериала.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ восстановления гемопоэза после первой ауто-ТГСК у 118 пациентов с ММ (медиана возраста — 55 лет). Оптимальной дозой для ауто-ТГСК считали содержание гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) > 5,0×10⁶ на кг веса пациента, субоптимальной — <5,0×10⁶ (табл.). Процент жизнеспособных (7-ААД-негативных) ядродержащих клеток (ЯСК) в биопродукте рассматривали как самостоятельный параметр качества трансплантата. Лейкоконтраты замораживали с конечной концентрацией диметилсульфоксида (ДМСО) 5%, после

размораживания их переливали как отмывыми (73,7%) от криопротектора, так и без отмывания (26,3%). Определяли сроки восстановления показателей гемограммы после ауто-ТГСК: лейкоцитов более 1×10⁹/л и удержания в течение трех дней подряд числа тромбоцитов не менее 25×10⁹/л. Учитывали число лечебных доз концентрата тромбоцитов (КТ) и эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК). Трансфузию КТ проводили с профилактической целью при числе тромбоцитов менее 10×10⁹/л, при геморрагическом синдроме и/или лихорадке — менее 20×10⁹/л. Показанием к трансфузии ЭСК пациентам считали концентрацию гемоглобина менее 70 г/л, гематокрита менее 21%, с анемическими жалобами — гемоглобина менее 90 г/л или гематокрита — менее 29%. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала, для статистического анализа использовали критерий Ван дер Вардена, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Длительность восстановления числа лейкоцитов и тромбоцитов у всех больных ММ укладывалась в общепринятые временные интервалы и не зависела от дозы пересаженных ГСК (табл.). Пациентам после трансплантации субоптимальной дозы ГСК потребовалось большее количество трансфузий КТ для достижения самостоятельного удержания необходимого числа тромбоцитов, чем пациентам с оптимальной дозой ($p = 0,020$). Трансфузии ЭСК выполнены 17 (14,4%) больным, число перелитых доз ЭСК при разных дозах ГСК оказалось сопоставимым. Жизнеспособность ЯСК не отразилась на показателях ранней реконституции гемопоэза. Отмывание лейкоконцентратов от ДМСО не привело к потере числа ГСК и не повлияло на сроки восстановления гемопоэза.

Заключение. Параметры восстановления гемопоэза после ауто-ТГСК у пациентов с ММ не различались после трансплантации оптимальных и субоптимальных доз ГСК, а также при разной жизнеспособности размороженных ЯСК. При снижении количественных характеристик ГСК-содержащего трансплантата увеличивалась потребность в трансфузиях КТ. Отмывание трансплантатов от ДМСО, выполняемое для снижения органной токсичности криоконсерванта, не меняло кинетику восстановления кроветворения.

Таблица – Зависимость показателей восстановления гемопоэза у пациентов с ММ после аутоТГСК от характеристик трансплантата

	Длительность восстановления числа лейкоцитов, сут.	Длительность восстановления числа тромбоцитов, сут.	Число трансфузий КТ
	Me (Q ₁ ; Q ₃)		
Доза ГСК, абс., × 10 ⁶ /кл. на кг веса пациента:			
- >5,0 (n = 66)	13,0 (12,0; 14,0)	14,0 (12,8; 16,0)	1,0 (0,0; 1,0)
- <5,0 (n = 52)	13,5 (13,0; 14,0)	15,0 (13,0; 19,5)	2,0 (1,0; 2,9) $p = 0,020$
Жизнеспособность ЯСК:			
- > 70 % (n = 77)	13,0 (12,0; 14,0)	14,0 (12,0; 20,0)	1,0 (0,0; 2,0)
- <70 % (n = 41)	13,0 (12,0; 14,0)	15,0 (13,0; 18,0)	1,0 (1,0; 1,3)
Обработка после размораживания:			
- отмывание (n = 87)	13,0 (12,0; 14,0)	14,0 (12,5; 20,0)	1,0 (0,0; 2,0)
- без отмывания (n = 31)	14,0 (13,0; 15,0)	15,0 (13,0; 19,0)	1,0 (1,0; 1,0)

Исинова Г. А., Соколов А. Н., Алешина О. А., Котова Е. С., Васильева А. Н., Кашлакова А. И., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Паровичникова Е.Н.

ПРИМЕНЕНИЕ БЛИНАТУМОБА И ВЕНЕТОКЛАКСА У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМИ ФОРМАМИ (p/p) Rh-НЕГАТИВНОГО В-КЛЕТОЧНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА (Rh- В-ОЛЛ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В поиске оптимальных терапевтических решений в лечении p/p Rh- В-ОЛЛ рассматриваются различные комбинации моноклональных антител с таргетными агентами с точками приложения, определяемыми молекулярно-генетическим профилем. Успешный опыт применения биспецифического анти-CD3/анти-CD19 моноклонального антитела блинатумомаба в сочетании с ингибитором BCL-2 венетоклаксом представлен в литературе описанием лишь единичных клинических случаев (кл.сл.).

Цель работы. Представить клинические случаи применения терапии блинатумомабом в сочетании с венетоклаксом у больных с p/p Rh- В-ОЛЛ.

Материалы и методы. Кл.сл. 1: М, 17 лет. В сентябре 2017 г. был установлен диагноз Rh- ВП-ОЛЛ. Проведено лечение по протоколу ОЛЛ-МБ-2015, достигнута ремиссия. В мае 2020 года в общем анализе крови (ОАК) выявлен лейкоцитоз 51,8×10⁹/л, анемия — гемоглобин (Hb) 113 г/л, тромбоцитопения 50×10⁹/л; в костном мозге (к/м) 94,8% бластных клеток (бл.кл.). При иммунофенотипировании (ИФТ) установлен ВП-ОЛЛ. При стандартном цитогенетическом

исследовании (СЦИ) обнаружен клон с комплексным кариотипом: 38~46, XY, -13, +t, +2~3mar, inc[ср6]. При FISH делеция 17p, перестройки генов с вовлечением локусов *MLL/11q23*, *CRFL2*, *ZNF384*, *ABLL1*, *ABL2*, *PDGFR-b*, *PDGFR-a*, *JAK2*, *E2A*, транслокация t(9;22)(q34;q11) не выявлены. Установлен ранний рецидив В-ОЛЛ (В-II). Проведен блок F1 по протоколу ALL-REZBFM-2002, ремиссия не достигнута (в к/м 95% бл.кл.). В июле 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» был подтвержден рецидив Rh- ВП-ОЛЛ, с комплексным кариотипом. В ОАК лейкоцитоз 51,7×10⁹/л, анемия — Hb 106 г/л, тромбоцитопения 32×10⁹/л. Кл.сл. 2: М, 39 лет. В мае 2022 года поступил в ФГБУ «НМИЦ гематологии». В ОАК гиперлейкоцитоз 466×10⁹/л, бл.кл. 80% анемия — Hb 54 г/л, тромбоцитопения 22×10⁹/л. В к/м 89% бл. кл. При ИФТ — В-ОЛЛ, NG2+. По данным СЦИ кариотип 46,XY,t(4;11)(q21;q23)[3]; при FISH в 98% ядер t(4;11)(q21;q23) *MLL/11q23*. Установлен Rh- В-ОЛЛ, t(4;11)(q21;q23) *MLL/11q23*.

Результаты и обсуждение. Клинический случай 1: С июля по август 2020 был проведен 1 курс терапии по программе Блинатумомаб (28 мг/сут, дни 1–28), Венетоклакс (200 мг/день, дни 128).

На 28 день курса в к/м 77,6% бл. кл. Терапия оказалась неэффективной. Дальнейшая терапия по программе ICE, CAR-T терапия также были безуспешны. Пациент погиб от прогрессии основного заболевания. Клинический случай 2: С мая по август 2022 проводилась терапия по протоколу ОЛЛ-2016. На 70-й день протокола установлено рефрактерное течение заболевания. С августа по сентябрь 2022 г. был проведен курс терапии блинатумомабом с венетоклаксом. Достигнута МОБ-негативная ремиссия заболевания (методом ИФТ),

при FISH в 4% ядер выявлена t(4;11) (q21;q23). Пациенту планировалось проведение алло-ТГСК, однако в октябре 2022 г. пациент погиб от новой коронавирусной инфекции.

Заключение. Достижение ремиссии в случае пациента с р/р В-ОЛЛ с t(4;11) (q21;q23) позволяет предполагать, что программа с применением блинатумомаба с венетоклаксом может быть эффективной опцией и служить «bridge» — терапией для своевременной реализации алло-ТГСК у данной когорты пациентов.

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

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ

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

Введение. Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) высокоэффективны в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). При этом на фоне приема ИТК частота разных осложнений со стороны сердца и сосудов (ССО) увеличивается. Известно, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из значимых факторов риска ССО.

Цель работы. Целью нашего ретроспективного исследования было изучение распространенности АГ среди пациентов, получавших терапию ИТК.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 43 пациента (мужчин 23; 53,5%) старше 18 лет в хронической фазе ХМЛ, получавших терапию понатинибом. Медиана возраста на момент включения в исследование составила 45 (19–70) лет: среди женщин 47,5 (29–70) и мужчин 41 (19–63), соответственно. Медиана длительности ХМЛ составила 74 (10–260) мес. До понатиниба 1 (2,3%), 22 (51,2%), 17 (39,5%) и 3 (7,0%) пациента получали 1, 2, 3 или 4 ИТК, соответственно. Пациенты принимали следующие ИТК: иматиниб 41 (38%), дазатиниб 26 (24%), нилотиниб 29 (26,9%), бозутиниб 9 (8,3%) и PF-114 3 (2,8%). Оценивали частоту случаев АГ и приема антигипертензивной терапии (АГП) на момент начала терапии понатинибом и в динамике на фоне его приема. Для статистического анализа использовалась программа jamovi 2.3.21.0.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения от начала приема понатиниба до последнего визита составила 25 (1,0–66,5) мес. На момент начала наблюдения 17 (39,5%) пациентов имели в анамнезе артериальную гипертензию: среди мужчин 10 (43,5%) и женщин 7 (35%) ($p > 0,05$). За время наблюдения появление новых случаев АГ отмечалось у 11/26 (42,3%) пациентов: 7/13 (53,8%) и 4/13 (30,8%), соответственно, среди мужчин и женщин ($p > 0,05$). Всего пациентов с АГ за все время наблюдения было 28/43 (65,1%), из них среди мужчин и женщин, соответственно, 17/23 (73,9%) и 11/20 (55%) случаев ($p > 0,05$). Медиана времени до возникновения новых случаев АГ составила 3 (0,5–34) мес.

Распространенность АГ в зависимости от пола и возраста на последнем визите см. в таблице 1. Терапию антигипертензивными препаратами (АГП) на момент включения в исследование получали 13 (46,4%) человек. Из них после начала приема понатиниба интенсификация АГП терапии потребовалась в 9/13 (69,2%) случаях. Гипотензивные препараты впервые были назначены 15/30 (50%) пациентам. На последнем визите АГП продолжали получать все 28/43 (65,1%) человек: мужчин 18/23 (78,3%) и женщин 10/20 (50%). Медиана количества АГП на момент начала приема ИТК составила 1 (1–2) и на последнем визите была 2 (1–4) препарата. Медиана времени от начала терапии понатинибом до назначения новых АГП составила 3 (0,5–34) мес, а до усиления терапии была 5 (1–31) мес.

Заключение. На фоне приема понатиниба за короткие сроки распространенность АГ в нашей группе пациентов увеличилась более чем в 1,5 раза, а почти 70% пациентам, получавших АГП, впоследствии потребовалась смена или интенсификация гипотензивной терапии. Представляется, что у пациентов, получающих терапию понатинибом частота АГ выше, чем в популяции взрослого населения России [Муромцева Г.А и др. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13 (6):4–11.]. Данное наблюдение свидетельствует о необходимости тщательного мониторинга АГ у пациентов ХМЛ, получающих терапию понатинибом.

Таблица. Распространенность артериальной гипертензии в возрастных группах обследуемых

Квартиль возраста	Мужчины	Женщины	Всего
	n (%)	n (%)	n (%)
19–39	6/8 (75)	0/4 (0)	6/12 (50)
40–45	3/5 (60)	3/5 (60)	6/10 (60)
46–54	4/6 (67)	3/5 (60)	7/11 (64)
55–70	4/4 (100)	5/6 (83)	9/10 (90)

Калашникова Д. В.¹, Герман К. В.², Дударев В. Е.², Еремеева Е. Ф.², Кириллова Е. Г.², Пелипас И. М.², Цинченко Я. Д.², Шлыкова В. В.²

СПОНТАННАЯ ГЕМАТОМА У ПАЦИЕНТА С МИЕЛОФИБРОЗОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, БУЗОО «Областная клиническая больница», ²БУЗОО «Областная клиническая больница»

Введение. Нарушения гемостаза представляют собой серьезную клиническую проблему у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями и являются второй по частоте причиной смерти пациентов с миелопролиферативными заболеваниями после инфекционных осложнений.

Цель работы. Описание особенностей развития геморрагических нарушений у пациентов с миелофиброзом.

Материалы и методы. Представлены материалы истории болезни пациента Б., с постполициитемическим миелофиброзом и развитием спонтанной гематомы большого объема на фоне отсутствия специфической терапии

Результаты и обсуждение. В 2019 г. на основании данных анамнеза и обследования установлен диагноз Хроническое миелопролиферативное заболевание Ph-негативное: Постполициитемический миелофиброз. Группа риска по шкале DIPSS промежуточная -1, группа риска по шкале IPSS промежуточная -1. Начат прием

Гидроксикарбамида по 2000 мг в сутки, симптоматическая терапия. Рекомендованные препараты принимал в течение месяца, затем прием прекратил, у гематолога не наблюдался, беспокоило беспричинное образование гематом при незначительных ударах. 02.08.2022 отметил появление образования на левом плече и груди слева, на следующий день стала беспокоить боль в области образования на плече. 07.08. госпитализирован в ЦРБ. В гемограмме гемоглобин 77 г/л, лейкоциты $92,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $930 \times 10^9/\text{л}$. По МСКТ ОГК: В мягких тканях передней грудной стенки, в области левой грудной железы, определяется объемное образование размером 145×80 мм в аксиальной плоскости и 190 мм во фронтальной плоскости. Образование распространяется вверх и на медиальную поверхность левого плеча. Переведен в отделение гематологии и ХТ БУЗОО «ОКБ». УЗИ мягких тканей: на передней поверхности грудной клетки слева определяется межмышечная гематома с перегородками, с приблизительными размерами $65 \times 210 \times 135$ мм, объемом около 900 мл, содержит

множественные гиперэхогенные участки фибрин, анэхогенную взвесь, гематома распространяется на верхние отделы левого плеча. Гемоглобин 73 г/л, лейкоциты $112,79 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $2,9 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит 24%, тромбоциты $1317 \times 10^9/\text{л}$, бластные клетки 1%, базофилы 2%, эозинофилы 2%, миелоциты 10%, юные 2%, палочкоядерные 14%, сегментоядерные 60%, лимфоциты 3%, моноциты 6%, нормоциты 40:100. В пунктате костного мозга бластные клетки 1,25%. При цитогенетическом исследовании филадельфийская хромосома не обнаружена. ЛДГ 748 ед/л, СРБ кол 95,45 мг/л, протромбиновый тест по Квику 47,9%, МНО 1,57, АЧТВ (с) 30,4 сек., фибриноген в крови по Клауссу (S) 4.19 г/л, активность фактора фон Виллебранда

(vWF Ac) 129%, активность фактора VIII 235%, D-димер 2,23 мг/л, антитромбин III 85%. Начата заместительная гемотрансфузионная, антибактериальная, посиндромная терапия. 17.08.2022 гематома опорожнена (1100 мл), наложена давящая повязка. С 22.08.2022 начата терапия гидроксикарбамидом по 2000 мг в сутки. На фоне терапии гематома регрессировала, кровоточивости не было. Выписан домой, после выписки перерывов в приеме Гидроксикарбамида не допускает, кровотечения отрицает.

Заключение. Нарушения в системе гемостаза являются частыми осложнениями у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями и связаны с отсутствием специфической терапии

Калашникова Д. В.¹, Мордык А. В.², Пузырева Л. В.²

ИЗМЕНЕНИЯ В КОСТНОМ МОЗГЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИТОПЕНИЯМИ, ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ОППОРТУНИСТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, БУЗОО «Областная клиническая больница», ²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Прогрессирование ВИЧ — инфекции связано не только с нарушениями в иммунной системе, но и с угнетением нормального кроветворения, что приводит к появлению цитопении из-за чего возникают сложности в плане определения тактики наблюдения и лечения данной группы пациентов.

Цель работы. Выявление изменений в костном мозге у пациентов с ВИЧ-инфекцией, цитопенией и оппортунистическими заболеваниями.

Материалы и методы. Выполнен анализ миелограмм у 30 пациентов с ВИЧ-инфекцией, цитопенией и оппортунистическими заболеваниями. У всех пациентов в гемограмме имелась двух- или трехлинейная цитопения, а также подтверждены оппортунистические заболевания. Оценку дисплазии элементов костного мозга проводили, в соответствии с критериями, принятыми в качестве стандарта в классификации ВОЗ (2001 г.). При установлении диагноза ВИЧ-инфекции использовали Российскую классификацией ВИЧ-инфекции. Статистические расчеты выполнялись с помощью программы Statistica 12.0. Достоверность различий величин и признаков в группах определяли с помощью критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение. Среди пациентов с активацией ЦМВИ и ВИЧ-инфекцией признаки диспоза регистрировались в миелограммах у 25%, у больных ВИЧ-инфекцией без ЦМВИ в 63,6%. В группе пациентов с ЦМВИ у 12,5% определялся дизэритропоэз и у 12,5% — дизмегакариопоэз, дизгранулопоэз не регистрировался. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и ВЭБ-инфекцией гипоклеточность мегакариоцитарного ростка регистрировалась у 12,5% и у 68,2% без активной ВЭБ-инфекции ($\chi^2=7,308$; $p=0,007$). Нормоклеточность

мегакариоцитарного ростка имела у 87,5% с ВЭБ-инфекцией и ВИЧ-инфекцией и 31,8% без неё ($\chi^2=7,308$; $p=0,007$). При оценке признаков диспоза в костном мозге у пациентов данной группы установлено, что голоядерные клетки, дизэритропоэз, дизмегакариопоэз регистрировались одинаково часто у 12,5% пациентов. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом клеточность костного мозга была снижена у 61,9% против 22,2% без туберкулёза ($\chi^2=3,968$; $p=0,047$). Нормоклеточный костный мозг имелся у 23,8% с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией и у 66,7% без туберкулёза ($\chi^2=4,983$; $p=0,026$). Такие признаки дисплазии в костном мозге, как голоядерные клетки, дизгранулопоэз, дизмегакариопоэз встречались у 9,5%. Дизэритропоэз регистрировался у 14,3% пациентов с туберкулёзом. При орофарингеальном кандидозе нормоклеточность гранулоцитарного ростка отмечалась у 90,9% с кандидозом и ВИЧ-инфекцией и 31,6% без кандидоза ($\chi^2=9,853$; $p=0,002$). Гипоклеточность мегакариоцитарного ростка регистрировалась у 27,3% с кандидозом и ВИЧ-инфекцией, у 68,4% без кандидоза ($\chi^2=4,739$; $p=0,030$), нормоклеточность мегакариоцитарного ростка у 72,7% пациентов с кандидозом и ВИЧ-инфекцией и у 31,6% без кандидоза ($\chi^2=4,739$; $p=0,030$). Дизгранулопоэз встречался в миелограммах у 18,2% пациентов с кандидозом. Дизэритропоэз, дизмегакариопоэз, голоядерные клетки регистрировались с одинаковой частотой — у 9,1%.

Заключение. Наличие активных оппортунистических инфекций у пациентов с цитопенией и ВИЧ-инфекцией оказывает влияние на клеточность ростков кроветворения. По признакам диспоза костный мозг у сравниваемых групп.

Калмыкова О. С., Дубинкин И. В., Демидова Е. С., Рукавишников Е. Е.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АЛЛОИММУНИЗАЦИИ ПО РЕДКОМУ АЛЛОАНТИГЕНУ ЭРИТРОЦИТОВ Кра

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Высокая иммуногенность, частота встречаемости и гемолитическая активность определяют клиническое значение аллоантигенов систем групп крови человека при трансфузиях эритроцитосодержащих компонентов крови. В системе Kell известно около 40 точковых мутаций гена KELL. Клиническое значение имеют антигенные пары K/k (KEL1/KEL2), Кра/Kpb (KEL3/KEL4), Jsa/Jsb (KEL5/KEL6), среди которых Келл (K) и Челланно (k) наиболее значимы и по антигену Келл в соответствии с правовой нормативной документацией проводят подбор доноров и реципиентов при трансфузиях эритроцитосодержащих компонентов крови. В то же время существует вероятность аллоиммунизации и по другим аллоантигенам системы Kell. Так антиген Кра встречается с частотой 2,3%. Известные случаи выявления у реципиентов анти-Кра антител не вызывали посттрансфузионных гемолитических реакций, но являлись причиной развития гемолитической болезни плода и новорожденных.

Цель работы. Характеристика аллоиммунизации пациента по редкому аллоантигену системы групп крови человека Kell.

Материалы и методы. Иммуногематологические исследования проводили в гелевых карточках LISS/Coombs AHG и 3-х и 11-ти клеточных наборах стандартных эритроцитов «BioRad», а также с использованием реагентов «Antitoxin».

Результаты и обсуждение. Пациент М. поступил в клинику ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с диагнозом гемофилия А. В анамнезе трансфузии донорской свежемороженой плазмы и эритроцитарной массы. При иммуногематологическом исследовании образцов крови пациента М. определен фенотип эритроцитов: 0 CcDee kk, и выявлены антиэритроцитарные аллоантитела на трехклеточной панели эритроцитов. Специфичность аллоантител установлена на 11-клеточной панели анти-Кра с титром IgG в карточках LISS/Coombs AHG 1:2. Фенотип пациента М. был определен как Кра-/Kpb+. Для подбора совместимых эритроцитов были использованы два подхода: расширенное фенотипирование эритроцитов доноров по Кра/Kpb и проба на совместимость в гелевых карточках или только проба на совместимость в гелевых карточках. Были подобраны совместимые эритроцитосодержащие компоненты донорской крови.

Заключение. При отсутствии регистра типированных доноров по широкому фенотипу и реагентов для такого фенотипирования представляется целесообразным в случае обнаружения

у реципиента антиэритроцитарных аллоантител к «редким» антигенам для подбора иммунологически совместимых эритроцитов применять только пробу на совместимость.

Канкумашева Э. И.

АГРЕССИВНАЯ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНАЯ АНГИОИММУНОБЛАСТНАЯ Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА (АИТЛ), СОПРЯЖЕННАЯ С COVID-19 ИНФЕКЦИЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ГАУЗ РКОД Минздрава РБ

Введение. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) является второй по частоте периферической Т-клеточной лимфомой (ПТКЛ), насчитывает 2–4% всех лимфом и характеризуется агрессивным течением. Кумулированный клинический опыт последних лет в области диагностики и терапии АИТЛ позволяет с уверенностью сказать, что данное заболевание характеризуется, в большинстве случаев, тяжелым химиорезистентным течением и неблагоприятным прогнозом. Неспецифичность клинических симптомов, неоднозначность морфологического заключения и позднее начало «правильной» терапии, усложняют путь как для пациента, так и для врача.

Цель работы. Провести анализ клинического случая пациентки с агрессивной (АИТЛ), сопряженной с COVID-19-инфекцией.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинской документации.

Результаты и обсуждение. В декабре 2022 году в отделение химиотерапии ГАУЗ РКОД г. Уфы была госпитализирована пациентка 46 лет с жалобами на выраженную слабость, тошноту, рвоту съеденной пищей, отеки нижних конечностей, гипертермия до 39 °С, увеличение периферических лимфоузлов, потливость и кожный зуд. Из анамнеза заболевания: С июля 2022 г. появились вышеуказанные жалобы. Результаты обследования: ПЭТ КТ: лимфопролиферация с поражением лимфоузлов выше и ниже диафрагмы, спленомегалия, активность в костном мозге. По результатам лабораторных исследований: анемия средней степени тяжести, по результатам серологии в крови выявлены anti-EBNA IgG Ab. В условиях отделения проведен комплекс диагностических мероприятий: биопсия лимфоузла (ЛУ), трепанобиопсия костного мозга (КМ). Заключение морфологического исследования биоптата ЛУ и КМ от 19.12.22: классическая лимфома Ходжкина, иммунофенотип поражения костного мозга лимфомой. С 19.12.22 по жизненным показаниям, начат курс ПХТ в режиме ABVD с положительным клиническим и лабораторным ответом, в виде восстановления показателей ОАК, нормализации температуры тела. Далее в связи с развитием двухсторонней нижнедолевой вирусной (COVID-19) пневмонии, переведена в ковид-госпиталь. Был проведен пересмотр блоков в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. По результатам заключения: «АИТЛ с массивным поражением костного мозга». Диагноз с учетом пересмотра:

«Ангиоиммунобластическая Т-клеточная лимфома St IVBES с поражением костного мозга, селезенки, шейных, медиастинальных, аксиллярных, забрюшинных, тазовых, паховых лимфоузлов». Далее линии химиотерапии и результаты лабораторно-инструментальных исследований представлены в таблице и диаграммах 1, 2.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует возможное агрессивное и химиорезистентное течение ангиоиммунобластной лимфомы. Правильная диагностика и ранее начало терапии является основным залогом повышения медианы выживаемости. COVID-19-инфекция у пациентов с АИТЛ, получающих химиотерапию, имеет персистирующее течение, являясь причиной прерывания и снижения эффективности, проводимой терапии.

Таблица.

Терапия (проведенные линии ПХТ)	Ответ на терапию	
	Объективный	Инструментальный
I линия: С 08.02.23 по 09.04.23 химиотерапия по схеме RAITL 2017	На 10-й день терапии нормализация температуры тела. С начала апреля 2023 г. прогрессия заболевания в виде увеличения периферических лимфоузлов и вечерней гипертермии до 40 °С и развитии гематологических отклонений (диаграмма 1).	ПЭТ КТ от 30.04.23: по сравнению с результатом от 05.12.2023 прогрессия заболевания в виде увеличения активности и размеров периферических лимфоузлов и активности в костном мозге.
COVID-19. С 10–17.04.23 стационарное лечение в ковид-госпитале по поводу вирусной пневмонии, ассоциированная COVID-19 инфекцией		
II линия. С 10.05.2023 по 27.07.23 терапия леналидомидом 25 мг (со 2-го курса 15 мг) внутрь ежедневно 1–21-й дни 28-дневного курса + введение бортезомиба 1, 4, 8, 11 дни.	На начале терапии нормализация температуры тела и объективного состояния Регресс периферических лимфоузлов. С 10.07.23 клиническая и гематологическая (диаграмма 2) прогрессия.	КТ ОГК, ОБП от 30.07.23: лимфаденопатия лимфоузлов выше и ниже диафрагмы, фиброателектаз легких, нарастание интерстициальных изменений в легких. Картина ракового лимфангита легких. Увеличение жидкости в правой плевральной полости.
III линия. С 18.08.23 по 29.09.23 терапия брентуксимаб вентонин 1,8 мг/кг. Проведено 3 курса. Далее паллиативная терапия.	Клинически положительный ответ после 1-го курса, отрицательная динамика после 3-го курса.	КТ ОГК от 26.10.23: КТ-картина двусторонней пневмонии. Признаки лимфогенного канцероматоза лёгких. Специфическое поражение внутригрудных и лимфатических узлов забрюшинного пространства. Гепатоспленомегалия. Инфаркт селезенки. Диффузное расширение петель восходящего и поперечного отдела ободочной кишки. Асцит. Признаки портальной гипертензии.

Показатели ОАК на терапии RITLE

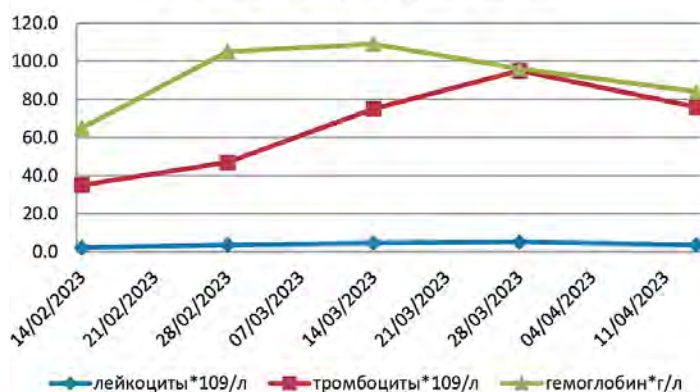


Диаграмма 1

Показатели ОАК на терапии леналидомид+бортезомиб



Диаграмма 2

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

КОНЦЕПЦИЯ «ВСТРОЕННОГО КАЧЕСТВА» В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ГБУЗ ИОКБ)

ГБУЗ ИОКБ

Введение. Применение технологии стандартизации принимает все более важное значение в аспекте оказания медицинской помощи больным гематологического профиля. Данная группа пациентов поступает на разнообразные методы диагностики и лечения по плановой или экстренной госпитализации. Чаще всего больные поступают на проведение химиотерапии, трансплантации костного мозга. Применение таких потенциально опасных методик для пациента требует жёсткого выполнения всех стандартов оказания медицинской помощи.

Цель работы. Представить опыт ГБУЗ Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница (ГБУЗ ИОКБ) по внедрению концепции «встроенного качества» в деятельность гематологического отделения.

Материалы и методы. База исследования — гематологическое отделение ГБУЗ ИОКБ, бумажный и электронный документооборот отделения.

Результаты и обсуждение. В ГБУЗ ИОКБ приняты основные (минимально необходимые) стандарты, которые должны быть использованы при лечении любого пациента гематологического профиля (рис.). В первую очередь — это стандарты обеспечения кадрами с соответствующими квалификационными характеристиками.



Рис. 1. Стандарты обеспечения качества медицинских услуг гематологического отделения.

Разработаны и утверждены положение о гематологическом отделении, должностные инструкции для каждого сотрудника, начата работа по разработке карт компетенций. Определены стандарты оснащения в соответствии с Порядками оказания медицинской помощи. Выявлена потребность в медицинском оборудовании. Определен жизненный цикл оборудования с целью рационального использования и предупреждения рисков, в т.ч. составлены графики технического обслуживания и поверки. Отдельным блоком являются информированные добровольные согласия, в которых описываются все возможные осложнения, негативные сценарии развития событий при лечении пациентов гематологического профиля. Стандартизованы и автоматизированы методики проведения контроля качества медицинской помощи с четырехуровневой системой контроля. Разработаны экспертные карты по подразделениям и видам услуг, сводные таблицы, анкеты. Разработан перечень услуг гематологического отделения, соответствующий Приказу МЗ РФ от 13.10.2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг». На каждую услугу или на группу однородных услуг разработан медицинский технологический стандарт, включающий в себя код услуги, наименование и описания действий врача-специалиста, ассистента и медицинской сестры. На основе клинических рекомендаций разработаны протоколы лечения, которые внедрены в медицинскую информационную систему «Ариадна». Отдельный блок — стандартизация формуляров расходных веществ. Для этого был создан формулярный перечень лекарственных препаратов на все медицинские услуги (простые, сложные, комплексные). Особое место в стандартизации выделено созданию стандартных операционных процедур (СОП), при этом есть СОП на простые сестринские манипуляции и СОП на сложные вмешательства, требующие принятия решения с учетом нескольких критериев.

Заключение. Применение данных подходов позволяет реализовать концепцию «встроенного качества» в гематологическом отделении ГБУЗ ИОКБ. Именно пациентам данного профиля особо важно, чтобы соблюдались все стандарты качества и безопасности медицинской деятельности.

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

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ СОЗДАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ НА БАЗЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

ГБУЗ ИОКБ

Введение. При оказании медицинской помощи пациентам гематологического профиля возникает масса вопросов организационного характера, которые необходимо решить для максимального приближения к мировым стандартам качества. Для этих целей используются технологии стандартизации. В данных тезисах будет рассматриваться технология создания клинических протоколов на основе клинических рекомендаций (КР).

Цель работы. Представить опыт гематологического отделения ГБУЗ Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница (ГБУЗ ИОКБ) по разработке клинических протоколов на основе клинических рекомендаций.

Материалы и методы. База исследования — гематологическое отделение ГБУЗ ИОКБ, внутренние документы отделения, результаты внутренних аудитов клинко-экспертного отдела.

Результаты и обсуждение. На базе гематологического отделения ГБУЗ ИОКБ, успешно проходящего с 2019 г. сертификацию по ГОСТ Р ИСО 9001-2015 «Системы менеджмента качества. Требования», работа по внедрению клинических протоколов проводится с момента выхода Постановления Правительства РФ от 17.11.21 № 1968. Первым шагом стало обеспечение врачей-специалистов быстрому доступу к актуальным КР по профилю «гематология». Кроме доступа на сайте ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (<https://blood.ru/>) врачи получили прямую ссылку к КР на информационной странице ГБУЗ ИОКБ в разделе «Рубрикатор».

Следующий шаг — разработка на основе действующих КР протоколов лечения с использованием технологий функционального моделирования. Технология Flowchart — удобный и понятный способ визуализации последовательности действий, который используется для совершенствования процессов, в том числе для процессов оказания медицинской помощи. Данная методика позволила визуализировать КР, сделать их удобными для обучения новых сотрудников, для ежедневного использования врачами-специалистами. Протоколы гематологического отделения разрабатывались на базе унифицированного шаблона, созданного совместно с отделом управления качеством ГБУЗ ИОКБ. Структура протокола лечения разработана на основе Приказа МЗ РФ от 28.02.2019 № 103н. В первый блок вошли параметры: выбор модели пациента, показания к экстренной/плановой госпитализации, цель госпитализации. Во втором блоке подробно описан этап диагностики, включающий в себя сбор жалоб, анамнеза, проведения лабораторных исследований, консультации и т.д. Наиболее объемными блоками стали — «Лечение» и «Контроль за лечением». Завершается протокол лечения блоком «Выписка». Разработанные протоколы лечения внедрены в медицинскую информационную систему «Ариадна». Для врача-специалиста открывается окно с предложением выбора наименования исследования, сроков, качества и т.д.

Заключение. Применение данного подхода позволило в короткие сроки освоить врачами гематологического отделения все КР,

а молодым врачам легко адаптироваться, войти в должность. Такая стандартизация позволяет благополучно проходить проверки страховых компаний и помогает взаимодействовать с родственниками

пациента, когда мы показываем, что сделали все точно по «клинреку». Этот подход позволяет не отклоняться от обязательных элементов лечебно-диагностического процесса в соответствии с КР

Карданова М. А., Соколов А. Н., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Бессмертный Д.К., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

МОНИТОРИНГ ХИМЕРНОГО ТРАНСКРИПТА *CBFB-MYH11* НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Химерный транскрипт *CBFB-MYH11* возникает в результате неслучайной сбалансированной транслокации *inv16/t(16;16)* и является специфическим маркером лейкемических клеток. Обнаружение *CBFB-MYH11* ассоциировано с благоприятным прогнозом течения острого миелоидного лейкоза, с продолжительными периодами ремиссии и высоким показателем выживаемости. Мониторинг молекулярного маркера позволяет проводить оценку эффективности на разных этапах специфической терапии. Достижение полного молекулярного ответа на ранних сроках лечения и последующее его сохранение ассоциировано со снижением риска рецидива заболевания.

Цель работы. Оценка динамики химерного транскрипта *CBFB-MYH11* на фоне специфической терапии острого миелоидного лейкоза

Материалы и методы. В исследование включено 5 пациентов с ОМЛ с *CBFB-MYH11* (*inv16*), которым проведен мониторинг химерного транскрипта на всем протяжении программного лечения по протоколу «ОМЛ-2021»: м/ж=3/2 с медианой возраста 34 (24–43) года. Все пациенты наблюдались в «НМИЦ гематологии» с 2020 по 2023 г. Медиана наблюдения составила 23 (15–36) месяца. Динамика

молекулярного маркера оценивалась после каждого индукционного курса, далее после каждого второго курса химиотерапии. В таблице представлена динамика химерного транскрипта у каждого пациента.

Результаты и обсуждение. Снижение уровня экспрессии химерного транскрипта на 3 логарифма после первого индукционного курса выявлено у трех больных (№ 1, 2 и 4), у которых ремиссия заболевания сохранялась на момент анализа. Полный молекулярный ответ на ранних сроках наблюдается у 1-го пациента (№ 4). У больного № 3, у которого не достигнуто снижение химерного транскрипта более чем на 3 логарифма, установлено развитие рецидива через 3 месяца от достижения ремиссии. Время наблюдения за пациентом № 5 минимально. У него также не отмечено достаточное снижение экспрессии молекулярного маркера, что возможно потребует интенсификации специфической терапии.

Заключение. Динамический количественный контроль *CBFB-MYH11* у больных ОМЛ с *inv16* необходим для формирования стратегии терапии. Степень снижения химерного транскрипта менее чем на 10^{-3} после 1-го курса индукционной химиотерапии может рассматриваться как фактор неблагоприятного прогноза.

Таблица. Динамика химерного транскрипта *CBFB-MYH11*

№ пациента	возраст	пол	WBC в дебюте, $\times 10^9/\text{л}$	экстремедулярные поражения (нейролейкемия, лейкемиды)	Значение транскрипта <i>CBFB-MYH11</i> , %							событие	статус на момент последнего последнего контакта
					дебют	после 1 индукции	после 2 индукции	после 2 консолидации	после 2 поддержки	после 4 поддержки	после 6 поддержки		
№1	45	м	312	нейролейкемия	238	0,09	0,027	0,12	0,05	0,03	0,027	полная ремиссия	жив
№2	25	м	30	нет	138	0,11	0,21	0,1	0,007	0,005	0	полная ремиссия	жив
№3	34	м	300	нейролейкемия, лейкемиды	801	5	0,9	0,006	0,034	0,006	0	рецидив	смерть
№4	36	ж	60	нет	245	0,14	9,4	0	0	0	0	полная ремиссия	жив
№5	36	ж	83	нейролейкемия	262	9,9	0,073	0,3	0,18	0,15	0,25	полная ремиссия	жив

Капранов Н. М., Бигильдеев А. Е.

СИЛЬНЫЕ ИММУННЫЕ ПРИВИЛЕГИИ Nes-GFP+ МСК В МОДЕЛИ ОЧАГОВ ЭКТОПИЧЕСКОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ У ИММУНИЗИРОВАННОГО ПРОТИВ GFP МЫШИ-РЕЦИПИЕНТА ДИКОГО ТИПА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Сильные иммунные привилегии Nes-GFP+ МСК в модели очагов эктопического кроветворения у иммунизированного против GFP мыши-реципиента дикого типа.

Цель работы. Мы продолжили исследования, чтобы ответить на вопрос, насколько сильны иммунные привилегии стволовых клеток КМ в модели ОЭК.

Материалы и методы. Как и в предшествующей работе, КМ мышей F1 (Nestin-GFP x C57Bl/6) ($n=16$) имплантировали под капсулу почки изогенных не трансгенных мышей C57Bl/6 ($n=8$), которые были предварительно иммунизированы GFP в дозе 20 мкг и 200 мкг на мышь (по 2 введения). Эффективность иммунизации GFP была подтверждена иммуноферментным анализом. Пять очагов были ре-трансплантированы трём вторичным реципиентам C57Bl/6.

Результаты и обсуждение. В результате трансплантаций и ре-трансплантаций за 6 недель были сформированы ОЭК, и в них были обнаружены GFP+ клетки. Средняя доля GFP⁺CD45⁺ и GFP⁺CD45⁻ клеток составила $24,1 \times 10^{-5} \times -3,8$ и $0,8 \times 10^{-5} \times -1,8$, соответственно. Соответствующие значения у неиммунизированных реципиентов составили $2,3 \times 10^{-5} \times -10$ и $2,0 \times 10^{-5} \times -9$. Интересно, что не наблюдалось заметных изменений в пропорции GFP⁺CD45⁻ клеток ($p=0,80$)

и наблюдалось увеличение средней пропорции GFP⁺CD45⁺ клеток при меньшей дозе GFP иммунизации по сравнению с неиммунизированными реципиентами ($p=0,0018$).

Заключение. В нашей работе мы сконцентрировали внимание на небольшом компартменте стволовых клеток, а не рассматривали все мезенхимные клетки как иммунопривилегированные. Иммуногенный маркер был представлен только на небольшой субпопуляции трансплантированных клеток, в то время как большинство клеток были иммунологически эквивалентны реципиенту. Наши новые результаты усиливают предыдущие сообщения иммунных привилегиях стволовых клеток. Таким образом, мы можем говорить о том, что наблюдаемые GFP+ предшественники являются привилегированными по отношению к полноценной и активированной иммунной системе реципиента. Новые результаты укрепляют представление о том, что полноценные ИП могут быть свойством покоящихся стволовых клеток в различных органах и тканях, отличительной особенностью которых может быть активность управляющих элементов нестима. Это открывает новую перспективу не только для понимания регуляции стволовых клеток в норме, но и в онкогенезе. Признание МСК иммунопривилегированными клетками открывает новые перспективы для терапии на их основе.

Карпенко Д. В., Бигильдеев А. Е.

ВОСПАЛЕНИЕ СТИМУЛИРУЕТ СТВОЛОВУЮ СИСТЕМУ В МОДЕЛИ ОЧАГОВ ЭКТОПИЧЕСКОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мезенхимные клетки (МК) являются компонентами различных тканей и органов млекопитающих. Стволовая система и мезенхимные стволовые клетки (МСК), в частности, отвечают за поддержание клеточного состава различных органов и тканей, и активируются при запросе на репарацию. Одной из моделей изучения стволовой системы и МК *in vivo* является модель очагов эктопического кроветворения (ОЭК), формирующихся под капсулой почки мыши при имплантации фрагмента костного мозга. Ранее отмечалось, что в сублетально облучённых реципиентах размер ОЭК увеличен. Аналогичный эффект наблюдается от системного введения ИЛ-1 β .

Цель работы. Целью данной работы было проверить гипотезу о том, что системное воспаление может стимулировать рост кроветворной территории *in vivo* в модели ОЭК.

Материалы и методы. КМ мышей-доноров трансплантировали под капсулу почки мыши-реципиента, как было описано ранее (10.3389/fcell.2022.993056). В качестве доноров были использованы нетрансгенные C57Bl/6 мыши и трансгенные Nes-GFP (F1 от C57Bl/6 x Nestin-GFP) мыши, для которых C57Bl/6 является общей базовой линией. В качестве реципиентов были использованы мыши линии C57Bl/6. Часть реципиентов была предварительно

иммунизирована в два этапа с использованием полного и неполного адьюванта Фрейнда, вместе с GFP или BSA или PBS. Через 42 дня после имплантации КМ подсчитывали клеточность сформировавшихся очагов в камере Горяева.

Результаты и обсуждение. Были проанализированы данные по клеточности ОЭК в сериях экспериментов с иммунизацией ($n=13$ очагов) и без иммунизации ($n=14$ очагов). Иммунизация против GFP не приводила к уменьшению клеточности трансгенных ОЭК. Данные объединены в группы независимо от линии мыши-донора КМ. В ОЭК, полученных в иммунизированных реципиентах, было отмечено увеличение средней клеточности очага в 2,3 раза ($p=0,006$).

Заключение. Мы выдвигаем предположение, что наблюдаемые ранее увеличения клеточности очагов под действием сублетального облучения и ИЛ1 β , а также увеличение размера ОЭК в иммунизированных реципиентах могут иметь общий механизм, ассоциированный с системным воспалением. Стимуляция роста кроветворной территории под действием иммунизации ранее не демонстрировалась. Полученные результаты демонстрируют стимуляцию функции стволовой системы под действием воспалительного процесса на примере ОЭК.

Карпенко Д. В., Капранов Н. М., Бигильдеев А. Е.

ГИБРИДНЫЕ ОЧАГИ ЭКТОПИЧЕСКОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ В НЕТРАНСГЕННЫХ МЫШАХ ЛИНИИ B10 ПОЗВОЛЯЮТ ВЫЖИВАНИЕ КЛЕТОК, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ИММУНОГЕННЫЙ МАРКЕР GFP

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Иммунные привилегии мезенхимных стволовых клеток (МСК) и других редких клеточных субпопуляций костного мозга (КМ) у мышей были недавно продемонстрированы *in vivo* (10.3389/fcell.2022.993056) с помощью модели очагов эктопического кроветворения. В этой модели КМ трансгенных мышей-доноров F1 (C57Bl/6 x Nestin-GFP) имплантировали под капсулу почки мышам-реципиентам нетрансгенной родительской линии C57Bl/6 и показали формирование очагов и присутствие в них CD45⁻GFP⁺ МСК и CD45⁺GFP⁺ клеток через 42 дня после имплантации костного мозга. В описанной модели только малая доля клеток КМ (0,10% $\pm$ 0,03%) экспрессировала иммуногенный белок GFP. В линии мышей B10.GFP трансген экспрессируется под универсальным промотором, что расширяет спектр клеточных популяций для исследования иммунных привилегий.

Цель работы. Расширить представления об иммунных привилегиях клеточных субпопуляций КМ и возможности формирования очагов эктопического кроветворения мезенхимными клетками, несущими иммуногенный маркер.

Материалы и методы. В работе использовали мышей линий B10 и B10.GFP в возрасте 18–32 недель. Процедуру имплантации КМ под капсулу почки выполняли стандартно, как описано ранее (10.3389/fcell.2022.993056), с тем исключением, что перед имплантацией смешивали КМ 1 бедра B10 и B10.GFP (10 очагов в 5 реципиентах). Отрицательным контролем были очаги, полученные из 2 бёдер B10 в B10 реципиенте (4 очага в 2 реципиентах), а положительным контролем — полученные из 2 бёдер B10.GFP в B10.GFP реципиенте (4 очага в 2 реципиентах). Через 42 дня оценивали наличие очага

и подсчитывали его клеточность. Клетки КМ из бёдер мышей-реципиента и клетки очагов окрашивали антителом к CD45 и анализировали содержание GFP⁺ клеток в CD45⁻ и CD45⁺ субпопуляциях с помощью многоцветной проточной цитофлуориметрии (МПЦ).

Результаты и обсуждение. Гибридные очаги успешно сформировались в 6/10 случаев, в группе положительного контроля сформировались 2/4 очагов, а в группе отрицательного контроля — 4/4. Не было выявлено статистически значимых отличий клеточности гибридных очагов (медиана $1,1 \times 10^6$, диапазон $0,1-3,7 \times 10^6$ клеток в очаге) от контрольных сингенных очагов в B10 мышах (медиана $2,0 \times 10^6$, диапазон $1,1-2,9 \times 10^6$ клеток в очаге). Пять очагов было использовано для оценки содержания GFP⁺ клеток с помощью МПЦ. CD45⁻GFP⁺ и CD45⁺GFP⁺ клетки наблюдали в 5/5 и 4/5 гибридных очагов, соответственно. В КМ всех мышей-реципиентов гибридных очагов наблюдали CD45⁺GFP⁺ клетки. Изучение клеток КМ от трансгенного донора показало наличие GFP⁺ клеток.

Заключение. Мы показали возможность формирования гибридных очагов. В сформировавшихся очагах мы подтвердили наличие GFP⁺ клеток. Наличие GFP⁺ клеток в КМ B10.GFP не позволяет исключить возможность наличия таких трансгенных GFP⁺ клеток в очаге и их вклада в формирование GFP⁺ популяции. Мы также отмечаем миграцию трансгенных клеток донора в КМ реципиента, где мы детектируем GFP⁺CD45⁺ клетки. Как итог, мы дополнили список моделей, в которых демонстрируются иммунные привилегии клеток в КМ. Представленные результаты создают основу для дальнейших исследований с использованием гибридной схемы посадки.

Карташова А. С., Февралева И. С., Кузьмина Е. А., Бидерман Б. В., Степанова Е. А., Большаков И. В., Чельшева Е. Ю., Туркина А. Г., Судариков А. Б.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МУТАЦИЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ В ХИМЕРНОМ ГЕНЕ BCR::ABL1 ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ МЕТОДОМ АЛЛЕЛЬ-СПЕЦИФИЧНОЙ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основная причина развития резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) — возникновение мутаций в домене ABL химерного гена BCR::ABL1. Наличие некоторых мутаций влияет на выбор

дальнейшей терапии. Чаще всего у больных ХМЛ резистентных к иматинибу встречаются мутации BCR::ABL1 E255K (11–21%), F359V (11%), M244V (10%), при которых эффективны ИТК 2 поколения. Значительную проблему составляет «панрезистентная» мутация

T315I (7–15%), при которой иматиниб и ИТК 2 поколения не эффективны, и целесообразно назначение ИТК третьего поколения (понатиниба или асциминиба). В качестве метода для чувствительного, специфичного и быстрого определения клинически значимых мутаций мы предлагаем использовать полимеразную цепную реакцию в реальном времени с аллель-специфичными праймерами (АС-ПЦР).

Цель работы. Подобрать и синтезировать аллель-специфичные праймеры и флуоресцентные зонды для выявления мутаций *T315I*, *E255K*, *F559V*, *M244V* гена *BCR::ABL1* методом АС-ПЦР. Результаты сравнить с данными, полученными методом высокопроизводительного секвенирования (ВПС).

Материалы и методы. Аллель-специфичные праймеры и флуоресцентные зонды для поиска мутаций *T315I*, *E255K*, *F559V*, *M244V* были подобраны авторами и синтезированы в компании «Синтол» (Россия). В исследование включены 15 образцов ДНК больных ХМЛ на разных этапах терапии ИТК, проходивших обследование и лечение на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ 2020 по 2023 г. Мониторинг химерного транскрипта *BCR::ABL1* у больных ХМЛ проводили с помощью набора «АмплиСенс Лейкоз Квант М-bcr-FRT» (Интерлабсервис, Россия).

Результаты и обсуждение. 15 образцов ДНК, выделенной из образцов периферической крови пациентов с резистентностью к ИТК,

были проанализированы методом АС-ПЦР на вышеперечисленные мутации. Уровень транскрипта *BCR::ABL1* на момент анализа составлял от 2,18% до 87,70%. Мутация *T315I* была выявлена в 8 образцах из 15, *E255K* в 1 образце, *F559V* в 2 образцах, *M244V* в 1 образце. В 5 образцах мутаций выявлено не было. При этом у двух пациентов были выявлены сочетанные мутации: у одного *M244V* и *F559V*, а у второго *T315I*, *F559V* и *E255K*. Все 15 образцов ДНК были исследованы методом ВПС для выявления мутаций в тирозинкиназном домене химерного гена *BCR::ABL1*. Мутация *T315I* была выявлена в тех же 8 образцах, что и при анализе с помощью АС-ПЦР, мутация *E255K* в 2 образцах, *F559V* в 2 из 15 образцах, *M244V* в 1. Сравнение результатов, полученных двумя методами, показывает их полную идентичность, за исключением того, что в одном образце ДНК больного, в котором методом ВПС была выявлена мутация *E255K*, методом АС-ПЦР она не была обнаружена. Это разногласие требует дополнительной проверки.

Заключение. Сравнение результатов, полученных методами АС-ПЦР с разработанными нами праймерами и ВПС для выявления мутаций *T315I*, *E255K*, *F559V*, *M244V*, показало их практически полную идентичность. Однако, метод АС-ПЦР для ДНК быстрее, проще в постановке и дешевле, чем ВПС. Также его можно использовать при анализе архивных материалов, оценки ответа на терапию и раннего прогнозирования резистентности к ИТК.

Каххарова Н. Х.

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА His 166Arg В ГЕНЕ *FCGR2A* ПРИ МИЕЛОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ

РСНПМЦ гематологии, Ташкент, Узбекистан

Введение. *FCGR2A* (CD32) входит в группу рецепторов для Fc-конца иммуноглобулинов класса G. Данный рецептор локализован на моноцитах, гранулоцитах, эозинофилах, макрофагах и В-лимфоцитах. CD32 обладает невысокой аффинностью и способен связывать только агрегированные IgG. Как правило, взаимодействие иммуноглобулинов с соответствующими рецепторами приводит к перераспределению последних на поверхности клетки и поглощению комплекса клеткой.

Цель работы. Изучение полиморфизма His 166Arg в гене *FCGR2A* при миеломной нейропатии.

Материалы и методы. Работа выполнена при РСНПМЦ гематологии в клинических отделениях. Обследованы 94 пациента с достоверно установленным диагнозом множественная миелома в возрасте от 24 до 79 лет, из них 47 женщины (50%) и 47 мужчины (50%). Наибольшее количество больных составляли женщины в возрасте свыше 60 лет (39,4%). Полиморфизм генов определяли по стандартной методике, выделение ДНК из ядер лимфоцитов, концентрация и чистота ДНК оценивалась при измерении оптической плотности при длине волны 260 и 280 нм против ТЕ, Амплификацию проводили на программируемом термоциклере фирмы “Applied Biosystems”,

при следующих условиях: предварительная денатурация — 940 °C (4 мин), 33 циклов амплификации: 940 °C (45 сек) — денатурация, 580 °C (45 сек) — отжиг праймеров, 720 °C (45 сек) — элонгация, и заключительный синтез 720 °C (3 мин). Статистическая обработка полученных данных по генотипированию полиморфных участков цитокитов проводили с помощью пакет прикладных программ «OpenEpi 2009, Version 2.3» и компьютерной программы для анализа генетических данных “GenePop”. Оценка отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди — Вайнберга проводилась с помощью компьютерной программы для анализа генетических данных “GenePop”.

Результаты и обсуждение. Аллели и генотипы в основной и в контрольной группе распределялись относительно одинаково, Н аллель в основной группе 61,2% а в контрольной группе 77,2%, А аллель 38,8% в основной и в контрольной группе 22,8% случаев. Статистические данные показали отношение шансов было равно 2,2, а доверительный интервал был равен 1,37–3,38, $p=0,01$, эти результаты говорят, что А аллель увеличили шансы развития нейропатии в 2 раза.

Заключение. Данная мутация имеет высокие шансы развития миеломной нейропатии.

Каюмов А. А., Ачилова О. У.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МОБИЛИЗАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ЛИМФОМОЙ В УЗБЕКИСТАНЕ

РСНПМЦ гематологии, Ташкент, Узбекистан

Введение. В Узбекистане, как и во многих странах мира, развивается трансплантация костного мозга. Эта процедура дает возможность достичь длительной ремиссии пациентам в потенциально неизлечимых случаях, таких как миеломная болезнь и злокачественные лимфомы. Однако нередко неудачи в мобилизации стволовых клеток костного мозга могут ограничить применение данного метода терапии.

Цель работы. Определить частоту неудач, хороший результатов и предрасполагающих к неудаче факторов в мобилизации стволовых клеток (CD34⁺) при миеломной болезни и лимфомах в Узбекистане.

Материалы и методы. Проанализированы результаты анализов 45 взрослых пациентов (11 с лимфомой и 34 с ММ) ретроспективно. Все пациенты получали G-CSF, как традиционный режим мобилизации. Подсчет CD34⁺ проводился методом цитофлуометрии.

Результаты и обсуждение. В исследовании у 10 пациентов с ММ и 6ти с лимфомой была отмечена плохая мобилизация. CD34⁺ cell/μL составляла не более 8, позднее 5-го дня мобилизации. А к 7-му дня вовсе составляли не более 6 cell/μL. Исследование показало, что недостаточное количество CD34⁺ + менее 20cell/μL на 6-й день является предиктором плохой мобилизации стволовых клеток и требует применения Плериксофора. При этом у 2 пациентов несмотря на низкий уровень CD34⁺ проведены сеансы афереза. В первом случае CD34⁺ составили 12 cell/μL и за 2 сеанса собрано 2,99×10⁶ CD34⁺ клеток/кг. Во втором случае CD34⁺ составили 11 cell/μL и за 2 сеанса не было собрано целевых 2,0×10⁶ CD34⁺ клеток/кг. У остальных 29 пациентов (24 с ММ и 5 с лимфомой) мобилизация и сбор были удачными. В среднем CD34⁺ на 5-й день составил более 35±5cell/μL, а количество собранных CD34⁺

клеток/кг в среднем было $(3,14 \pm 1,5) \times 10^6/\text{кг}$. При анализе химиотерапевтического анамнеза, у пациентов с плохой мобилизацией было проведено более 4 курсов ПХТ, а в случае с лимфомами все 6 пациентов с неудачной мобилизацией принимали высокодозные курсы ПХТ с содержанием метотрексата и этапозида, и также получали не менее 4 курсов.

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

ПЕРИПРОТЕЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ В ПЕРИОД С 2015 ПО 2018 ГОД, ОПЫТ ОТДЕЛЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ

Введение. Эндопротезирование крупных суставов на данный момент является терапией выбора при терминальной стадии артропатии у пациентов с гемофилией, что неминуемо приводит к увеличению количества осложнений, самое грозное из которых — перипротезная инфекция.

Цель работы. Определить количество пациентов с гемофилией и перипротезной инфекцией, прооперированных в период с 2015 по 2018 год в отделении травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией, сравнив полученные результаты с общей популяцией.

Материалы и методы. Проанализированы протоколы операций в период с 2015 по 2018 год, из которых отобраны и проанализированы операции при перипротезной инфекции. Все операции проведены в отделении травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных с гемофилией ФГБОУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

Результаты и обсуждение. Всего за исследуемый период проведено 30 операций ревизионного эндопротезирования при перипротезной

Заключение. При мобилизации $\text{CD}34^+$ клеток на основе G-CSF, сбор стволовых клеток должен быть по возможности сразу же при достижении ремиссии. В данном исследовании прослежена зависимость снижения мобилизуемых $\text{CD}34^+$ клеток от количества проведенных ПХТ. Хорошим подходом может служить сбор и криоконсервация $\text{CD}34^+$ клеток и последующее продолжение ПХТ до начала ауто-ТКМ.

инфекции из 476 эндопротезирований, доля прооперированных перипротезных инфекций составила 6,3%. Перипротезные инфекции левого коленного сустава встречались 9 раз (30%), правого — 19 (63%). В случае с тазобедренным суставом за весь исследуемый период перипротезные инфекции данных суставов встречались 2 раза, правого — 1 раз (3%) и левого — 1 раз (3%). Перипротезная инфекция у пациентов с гемофилией В встречалась в 9 случаях (30%), во всех остальных случаях пациенты страдали гемофилией А. За весь исследуемый период рецидив инфекции встречался 3 раза (10%). По данным мировой литературы перипротезные инфекции в общей популяции возникают в 2% случаев.

Заключение. Данное исследование показало, что такое осложнение как перипротезная инфекция после эндопротезирования суставов у пациентов с гемофилией встречается чаще и чаще рецидивирует, чем в общей популяции. Поиск причин возникновения данного осложнения требует дополнительных исследований.

Кислова М. И.¹, Дмитриева Е. А.², Наумова Е. В.³, Почтарь М. Е.³, Луговская С. А.³, Кобзев Ю. Н.¹, Гладышева М. А.⁴, Обухова Т. Н.⁴, Бидерман Б. В.⁴, Судриков А. Б.⁴, Птушкин В. В.², Никитин Е. А.²

КОМБИНАЦИЯ ИБРУТИНИБА И ВЕНЕТОКЛАКСА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХЛЛ И КОМПЛЕКСНЫМ КАРИОТИПОМ

¹ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», ²ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, ³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ⁴ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ⁵ФГБОУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Исследования Kittai (2021) и Al-Sawaf (2020) показали неблагоприятное влияние комплексного кариотипа (КК) на показатели выживаемости у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) как на терапии ибрутинибом и венетоклаксом. Выбор оптимального режима терапии и ее продолжительность остаются неопределенными для пациентов высокой группы риска. Клинические исследования, включающие пациентов с неблагоприятными факторами прогноза, в настоящее время сфокусированы на подходе, основанном на динамической оценке минимальной остаточной болезни (МОБ) при терапии различными комбинациями ингибиторов ВТК и венетоклакса.

Цель работы. Оценка эффективности комбинации ибрутиниба и венетоклакса по сравнению с последовательной терапией ибрутинибом и венетоклаксом у пациентов с ХЛЛ и КК.

Материалы и методы. Данное наблюдательное исследование включало пациентов с ХЛЛ и кариотипом высокой сложности, ≥ 5 хромосомных нарушений, или комплексным кариотипом в комбинации с делецией 17p (КК+ del17p). Первая ретроспективная когорта пациентов включала пациентов, получавших терапию ибрутинибом (Имоно) до прогрессии с последующей терапией венетоклаксом, начиная с мая 2015 г. Вторая проспективная когорта включала пациентов, получающих комбинацию ибрутиниба и венетоклакса (IVen) с июля 2019. Комбинированная терапия продолжалась до достижения полной/частичной ремиссии с МОБ-негативным статусом в костном мозге в последовательных пункциях 1 раз в 3 месяца. Через 24 месяца терапии прием венетоклакса оставался на постоянном приеме. Оценка показателей выживаемости проводилась с учетом случаев смерти от COVID-19, так как пациенты наблюдались не в разные временные интервалы.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 94 пациента. В первой когорте — 50 пациентов, 44 — во второй. В первой когорте 34 пациента были переключены на терапию венетоклаксом. Характеристика пациентов представлена в табл. 1, 2. При настоящем периоде наблюдения IVen показал значимо лучшие показатели беспродвижной

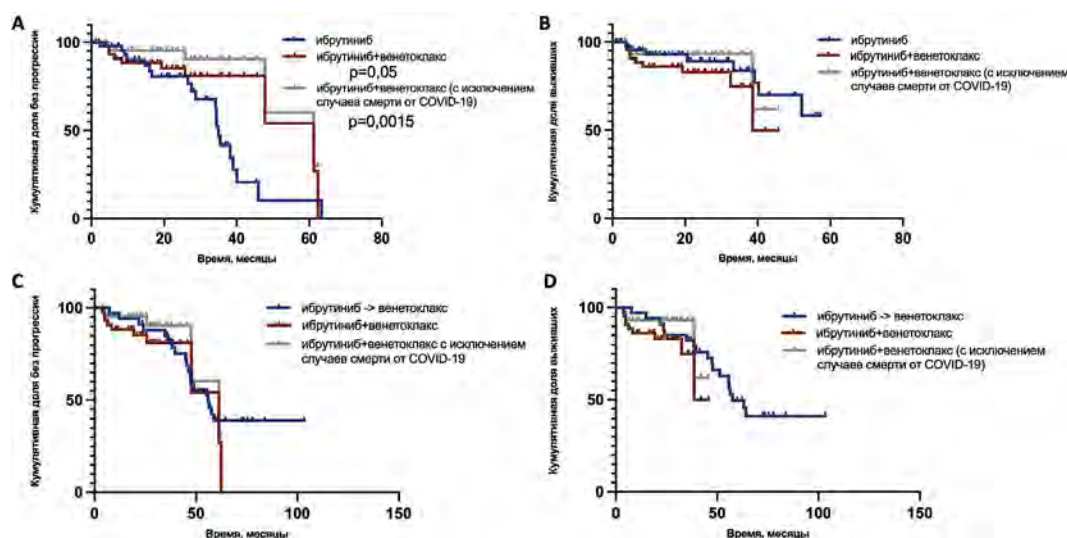


Рис. 1

выживаемости (БПВ) по сравнению с Имоно ($p=0,05$ и $p=0,0015$, рис. 1А, В). Отличия в общей выживаемости (ОВ) не отмечены ($p=0,22$ и $p=0,83$). В подгруппе пациентов Имоно, кто переключился на последующую терапию венетоклаком, время до второй прогрессии не имело отличий с БПВ на терапии Iven ($p=0,43$ и $p=0,6$), различий в ОВ не было ($p=0,27$ и $p=0,76$) (рис. 1С, D). В группе пациентов Имоно большинство достигло частичной ремиссии с лимфоцитозом к 12 месяцу терапии. В группе Iven частота достижения МОБ-негативной ремиссии постепенно нарастала с увеличением продолжительности терапии (рис. 2). При медиане периода наблюдения 24 месяца 27 пациентов достигли полной ремиссии (79%) и 16 пациентов (47%) имели неопределяемую МОБ. 11 пациентов (25%) в группе Iven имели возможности окончить лечение по причине МОБ-негативности.

Заключение. Iven значительно превосходит Имоно у пациентов высокой группы риска с комплексным кариотипом и является высоко эффективным

пероральным режимом, позволяющим достичь МОБ-негативного ответа у большинства пациентов. Для оценки различий одновременного и последовательного приема ибрутиниба и венетоклакса необходимо дальнейшее наблюдение.

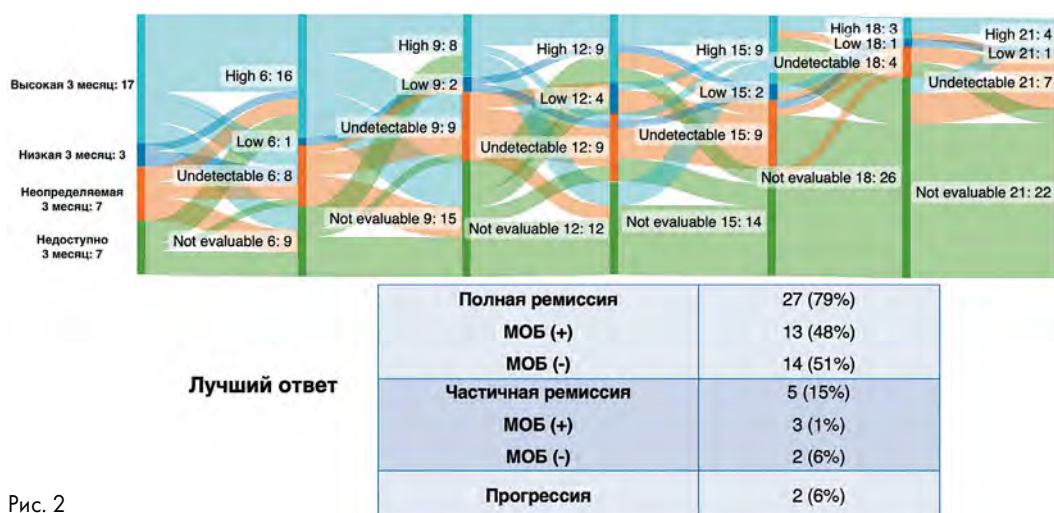


Рис. 2

Таблица 1

Характеристика	Ибрутиниб	Ибрутиниб + венетоклакс	p
Всего пациентов	50	44	–
Медиана возраста (разброс)	65 (34–83)	63 (30–80)	0,4458
Мужчины/женщины	28/22	22/22	0,9431
Стадия по Binet на момент начала ибрутиниба			
A	–	–	
B	26 (52%)	30 (68%)	0,2422
C	24 (48%)	14 (32%)	
ECOG			
0–1	46 (92%)	44 (100%)	
2–4	4 (8%)	–	0,118
КК высокой сложности (≥5 нарушений)	42 (84%)	37 (84%)	
КК (≥3 нарушения) + делеция 17p	8 (16%)	7 (16%)	0,2168
Делеция 17p	35 (70%)	28 (64%)	0,4696
Немутированный IGVH	45/45 (100%)	31/36 (86%)	0,2394
Медиана линий предшествующей терапии (разброс)	2 (0–7)	1 (0–5)	0,2502
Синдром Рихтера	4 (8%)	0	0,8700

Таблица 2

Характеристика	Ибрутиниб + Венетоклакс	Ибрутиниб → Венетоклакс	p
Всего пациентов	44	34	–
Медиана возраста (разброс)	63 (30–80)	60 (31–84)	0,8
Мужчины/женщины	22/22	21/13	0,3
Стадия по Binet на момент начала ибрутиниба			
A	–	–	
B	30 (68%)	20 (59%)	0,4
C	14 (32%)	14 (41%)	
ECOG			
0–1	44 (100%)	31 (92%)	
2–4	–	3 (8%)	0,08
КК высокой сложности (≥5 нарушений)	37 (84%)	31 (92%)	
КК (≥3 нарушения) + делеция 17p	7 (16%)	3 (8%)	0,5
Делеция 17p	28 (64%)	16 (47%)	0,08
Немутированный IGVH	31/36 (86%)	28/28 (100%)	0,06
Медиана линий предшествующей терапии (разброс)	1 (0–5)	2 (0–7)	0,0086
Синдром Рихтера	0	3 (8%)	0,08

Клеина Е. В.¹, Волошин С. В.¹, Семенова Н. Ю.¹, Бакай М. П.¹, Смирнова А. П.¹, Лазарева Н. М.¹, Карягина Е. В.², Успенская О. С.³, Зюзгин И. С.⁴, Сидоркевич С. В.¹, Мартынкевич И. С.¹

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АБЕРРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МАНТИЙНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

¹ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА РФ», ²СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», ³ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», ⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Введение. Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) — агрессивная опухоль из зрелых В-лимфоцитов с прогрессирующим клиническим течением. Однако у 15% больных выявляются индолентные клинические формы МКЛ. Такая гетерогенность в клиническом течении определяется наличием множественных генетических аномалий. Таким образом, на сегодняшний день является важным изучение хромосомных и генетических характеристик опухолевого клона, их прогностической значимости для общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных МКЛ.

Цель работы. Определить частоту встречаемости и прогностическое влияние на ОВ и БРВ комплексного кариотипа (КК), aberrаций гена MYC, изменений хромосомы 17, «double-hit» МКЛ.

Материалы и методы. Представлены результаты стандартного цитогенетического и FISH-исследований 117 пациентов с МКЛ.

Результаты и обсуждение. Кариотип методом СЦИ проанализирован у 80 больных. Нормальный кариотип (НК) обнаружен у 44/80 (55,0%) пациентов. Кариотип с 1–2 хромосомными aberrациями (ХА) определялся у 15/80 (18,75%) больных, в 26,25% (21/80) случаев выявлялся КК (3 и более ХА). Анализ ОВ показал, что у пациентов с ХА медиана (Ме) ОВ значимо ниже, чем у больных с НК,

62 мес vs 144 мес ($p=0,002$). При оценке БРВ у больных с патологическим кариотипом (ПК) обнаружена тенденция к снижению Ме БРВ по сравнению с пациентами с НК (48 vs 120 мес, $p=0,070$). Статистический анализ ОВ и БРВ у пациентов с КК продемонстрировал снижение как Ме ОВ (49 мес vs 144 мес ($p<0,001$)) и БРВ (32 vs 120 мес) ($p=0,015$). Транслокация t(11;14) методом FISH обнаружена у 82/117 (70,1%) пациентов. Делеция гена TP53 и моносомия хромосомы 17 выявлены у 27/117 (23,1%) больных. Анализ ОВ и БРВ у больных с aberrациями гена TP53, показал, что Ме ОВ и БРВ значимо ниже у пациентов с изменениями TP53 (28 vs 144 мес — для ОВ ($p<0,001$), и 25 vs 137 мес — для БРВ ($p=0,005$)). FISH-исследование aberrаций гена MYC проведено у 117 больных. Изменения MYC выявлены у 29/117 пациентов (24,8%). Анализ ОВ, выявил укорочение Ме ОВ у пациентов с нарушениями MYC (43 vs 108 мес) ($p=0,013$). Различия медиан БРВ у больных с изменениями MYC и отсутствием aberrаций с вовлечением MYC не были статистически значимы ($p=0,089$). Ме БРВ у пациентов без нарушений MYC составила 48 мес, в то время как у больных с aberrациями MYC БРВ была 24 месяца. У больных «double-hit» МКЛ, с сочетанием aberrаций MYC и транслокацией t(11;14)(22/117 (18,8%)) кариотип

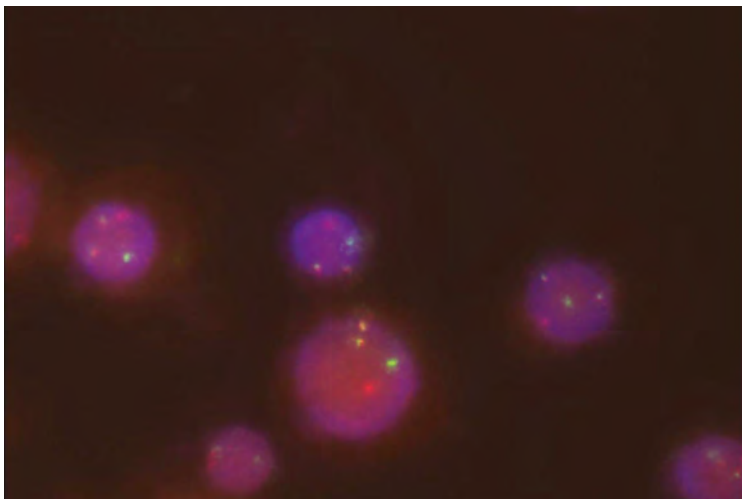


Рис. 1

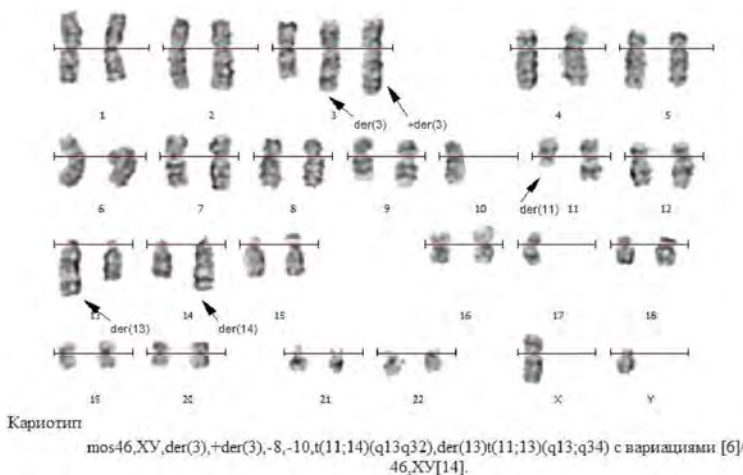


Рис. 2

проанализирован у 16/18 (88,9%) пациентов. ПК детектировался у 9/16 (56,3%) больных, в 88,9% (8/9) случаев обнаруживался КК. FISH-исследование выявило амплификацию MYC у 20/22 (90,9%) больных и увеличение копийности MYC с делецией теломерного и центромерного участка MYC (1/22 (4,5%) для каждого случая). Аберрации с вовлечением гена TP53 в данной подгруппе обнаруживались у 10 из 22 (45,5%) больных (в 70% (7/10) случаев — делеция TP53, 30% (3/10) — моносомия хромосомы 17).

Заключение. Комплексный подход в генетической диагностике МКЛ с применением СЦИ и FISH позволяет оценить генетический профиль каждого пациента с МКЛ и обнаружить группу больных высокого риска, к которой относятся пациенты с КК, аберрациями генов MYC и TP53, а также выявить прогностически неблагоприятную подгруппу больных «double-hit» МКЛ.

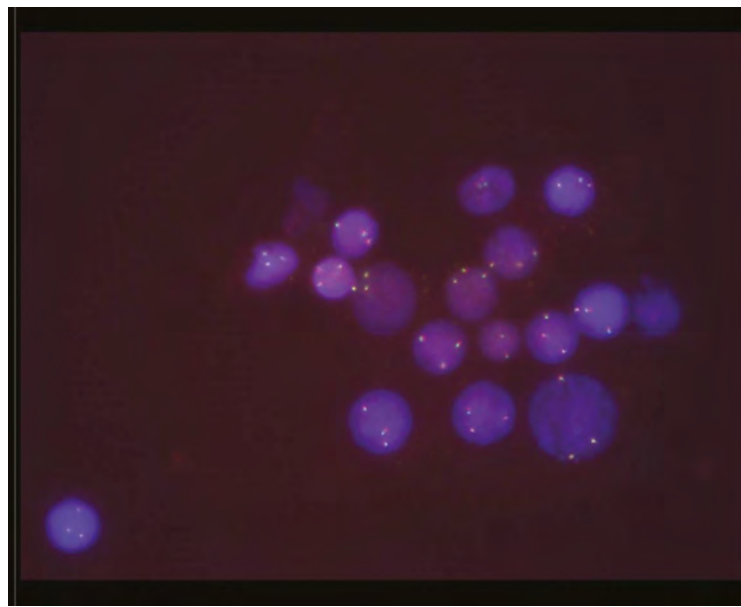


Рис. 3

Ключагина Ю. И.¹, Зейналова П. А.¹, Громова Е. Г.², Семенова А. А.², Петрова Г. Д.², Валиев Т. Т.¹, Ибрагимов А. М.², Аракелян А. В.¹, Шпирко В. О.², Тумян Г. С.²

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПЕРВИЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ И ГЕМОДИАЛИЗ-ЗАВИСИМОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Почечная недостаточность (ПН) — одно из наиболее частых осложнений множественной миеломы (ММ), которое диагностируется у 20–50% первичных пациентов, 5% пациентов в дебюте заболевания нуждаются в проведении сеансов гемодиализа. Тяжелая ПН ассоциирована с повышенным риском ранней летальности и высокой частотой осложнений.

Цель работы. Оценить эффективность выполнения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у пациентов с ММ, протекающей в дебюте с гемодиализ-зависимой почечной недостаточностью (ГДЗПН).

Материалы и методы. В исследование было включено 8 пациентов (5 мужчин и 3 женщины), которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2002 по 2020 г., с диагнозом впервые выявленная ММ, протекающая в дебюте с ГДЗПН со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м². Всем пациентам была выполнена ауто-ТГСК. Медиана возраста составила 52 года (диапазон 36–59 лет). Медиана уровня креатинина — 520 мкмоль/л (диапазон 351–978 мкмоль/л). Значения СКФ (СКД-EPI) в дебюте ММ варьировали от 4 до 14 мл/мин/1,73 м² (медиана СКФ 8,57 мл/мин/1,73 м²). Цитогенетическое исследование методом FISH выполнено у 6 (75%) пациентов, у 1 (12,5%) пациента выявлена t(4;14). Медиана времени от начала гемодиализа до старта противоопухолевой терапии составила 1 день (диапазон 0–9 дней). В среднем, требовалось проведение 12 сеансов до достижения независимости от гемодиализа (диапазон 3–49 сеансов). Медиана времени до достижения независимости от гемодиализа составила 22,5 дня

(диапазон 4–115 дней). Биопсия почки была выполнена у 2 (25%) пациентов. В качестве индукционной терапии 6 (75%) пациентам были проведены бортезомиб-содержащие схемы (CyBORd, VCP). Смена индукционной терапии ввиду недостаточного противоопухолевого эффекта потребовалась у 2 (25%) пациентов. Предтрансплантационное кондиционирование мелфаланом в дозе 200 мг/м² проведено у 5 (62,5%) больных, в дозе 140 мг/м² — у 2 (25%) пациентов. У одной пациентки режим кондиционирования включал мелфалан 120 мг/м² и бендамустин 100 мг/м². Однократная ауто-ТГСК выполнена у 7 (87,5%) пациентов, tandemная — у 1 (12,5%) пациента. Все пациенты на момент выполнения ауто-ТГСК были независимыми от проведения сеансов гемодиализа.

Результаты и обсуждение. Перед этапом ауто-ТГСК частота общего ответа составила 100%: полная ремиссия достигнута у 1 (12,5%) пациента, очень хорошая частичная ремиссия — у 4 (50%) пациентов, частичная ремиссия констатирована у 3 (37,5%) пациентов. Почечный ответ в процессе индукционной терапии был достигнут у всех 8 (100%) пациентов, включая 6 (75%) пациентов с полным почечным ответом, 1 (12,5%) — с частичным почечным ответом и 1 — с минимальным почечным ответом. При медиане наблюдения 3 года, выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 50%, общая выживаемость (ОВ) — 62,5%.

Заключение. Достижение гематологического и почечного ответов, независимости от гемодиализа, а также выполнение ауто-ТГСК ассоциировано с улучшением показателей ВБП и ОВ у пациентов с ММ и ГДЗПН в дебюте

Ковынев И. Б., Яхонтов Д. А., Бады А. О., Пуртова Л. А., Поспелова Т. И.

КАРДИОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КУРСОВОЙ ТЕРАПИИ АГРЕССИВНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ

Введение. Наиболее эффективным фармакологическим инструментом лечения неходжкинских злокачественных лимфом (НХЗЛ) остаются препараты циторедуктивной полихимиотерапии (ПХТ), а среди них — антрациклиновые противоопухолевые антибиотики. Однако, надежный противоопухолевый результат их применения сочетается с существенным токсическим повреждением тканей. При этом наиболее значимым нежелательным эффектом является кардиотоксичность. Одним из объективных методов выявления ранних изменений миокарда является определение уровня N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP). Изучение влияния на сердечно-сосудистую систему (ССС) пациентов агрессивными НХЗЛ небольших суммарных доз антрациклинов в сочетании с другими цитостатическими компонентами программы ПХТ для разработки унифицированных регистров оценки состояния миокарда остается актуальной.

Цель работы. Оценка морфофункционального состояния миокарда у больных агрессивными вариантами НХЗЛ в период клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии) и сопоставления этих данных с частотой клинически верифицируемой у них на этом этапе патологии сердечно-сосудистой системы в сравнении с периодом дебюта лимфопролиферативной опухоли до начала лечения.

Материалы и методы. Проведено обследование состояния ССС 79 больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой в динамике

наблюдения — до начала лечения и в течение года после достижения клинико-гематологической ремиссии после 4–6 курсов ПХТ. Наряду со стандартным обследованием определялся уровень NT-proBNP и проводилось комплексное кардиологическое обследование, включавшее ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ.

Результаты и обсуждение. Было показано, что в динамике, на протяжении одного года наблюдения среди пациентов агрессивными вариантами НХЗЛ достоверно увеличивается количество больных аритмиями (с 5,0 до 8,0%); артериальной гипертензией (с 11,3 до 13,9%), сердечной недостаточностью (с 13,0 до 21,5%), что сопровождается достоверным повышением концентрации сывороточного NT-proBNP с $(98,8 \pm 20,7)$ пг/мл до $(110,8 \pm 23,8)$ пг/мл; $p < 0,01$.

Заключение. У больных агрессивными формами НХЗЛ к моменту достижения клинико-гематологической ремиссии после проведения 4–6 курсов ПХТ в течение одного года отмечено увеличение частоты случаев заболеваний сердечно-сосудистой системы. Эти нарушения сопровождались значимым нарастанием концентрации NT-proBNP. Исследование показало, что с целью уменьшения риска кардиоваскулярных осложнений у больных ДВККЛ до начала проведения курсовой ПХТ, включающей антрациклиновые противоопухолевые антибиотики, необходимо оценивать состояние ССС с определением морфофункциональных и биохимических показателей состояния миокарда и при выявлении показаний назначать превентивную кардиопротективную терапию.

Ковынев И. Б.¹, Агакишиев М. М.²

ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СТИГМЫ ФЕРРОПТОЗА МИЕЛОКАРИОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

¹ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, ²ГГЦ МЗ НСО

Введение. Ферроптоз (ФП) — это новая форма запрограммированной клеточной гибели (ЗКГ), характеризующаяся избыточным накоплением железа и последующим нарушением окислительно-восстановительного баланса клетки. Открытие ФП принадлежит Бренту Р. Стоквеллу, который в 2012 году описал его на мутантных клеточных линиях Ras. С этим новым типом ЗКГ сегодня связывают перспективы разработки новых стратегий лечения злокачественных новообразований вообще и гемобластозов в частности. В отличие от апоптоза ферроптоз обладает не только характерным профилем биохимических процессов, но и уникальными морфологическими особенностями.

Цель работы. Оценить встречаемость цитоморфологических и цитохимических признаков ферроптоза в клетках костного мозга у первичных больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и его связь с классическими критериями прогноза.

Материалы и методы. Изучались данные историй болезни и диагностические материалы (мазки стерильного пунктата и отпечатков трепанобиоптата) 41 первичного больного с ХМЛ до начала лечения. Анализировались цитоморфологические и цитохимические особенности распределения внутри- и внеклеточного железа (Fe) в костном мозге.

Результаты и обсуждение. На первом этапе исследования у всех больных были проанализированы мазки костного мозга, окрашенные по Романовскому. В цитоморфологических препаратах 12 пациентов (29,3%) в макрофагальных клетках и внеклеточно были выявлены большие скопления пигмента в виде крупных гранул зеленого цвета. Для определения физической природы данного вещества на нативных

мазках костного мозга этих пациентов была проведена цитохимическая реакция с берлинской лазурью. Во всех случаях пигмент дал выраженную положительную реакцию, что подтвердило принадлежность гранул к гемосидерину. С целью определения влияния нарушений обмена костномозгового пула железа на течение болезни было проведено сравнение клинических характеристик двух групп: с наличием цитоморфологических признаков перегрузки Fe (исследуемая группа) и без них (общая группа). Выявлены различия по возрастной характеристике: в общей группе средний возраст составил 56 ± 3 года, в исследуемой подгруппе возраст пациентов был моложе — 43 ± 3 года. По гендерному признаку различий между группами не было. В группе с высоким уровнем гемосидерина в костном мозге 11 пациентов (27%) имели критерии третьей группы риска (группа неблагоприятного прогноза по Socal), в то время как у пациентов без признаков нарушения обмена железа — эти критерии были выявлены только у 7 больных (18%).

Заключение. Таким образом, при ХМЛ обнаружены цитоморфологические и цитохимические признаки ферроптоза с нарушением обмена костномозгового пула железа и перегрузки гистиоцитарно-макрофагальных клеток гемосидерином. Выявленные изменения коррелировали с факторами неблагоприятного прогноза заболевания и более молодым возрастом пациентов. Полученные в результате исследования новые данные могут существенно дополнить систему прогностической оценки течения ХМЛ и служить индивидуализации терапии для пациентов из различных групп риска, а также поиску новых методов терапии миелопролиферативной опухоли.

Кодзокова А. А., Щецова О. О., Королева Д. А., Звонков Е. Е.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПОЖИЛОГО БОЛЬНОГО С ПЕРВИЧНОЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная тестикулярная лимфома (ПТЛ) — редкое заболевание, характеризуется крайне неблагоприятным течением с высоким риском развития рецидива в ЦНС, контралатеральное

яичко и другие экстра nodальные органы. Встречается чаще у пожилых (медиана возраста 60 л). При применении стандартных подходов к терапии ПТЛ ОВ 30–50%. Для пожилых больных с сопутствующей

патологией тактика не разработана. В настоящее время ПТЛ отнесена к группе МСД диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Для МСД подгруппы характерно сочетанное наличие мутаций в генах *MYD88* и *CD79B*, что оправдывает применение ингибитора БТК ибрутиниба (I). Кроме того, характерной особенностью ПТЛ является гиперэкспрессия белка MUM 1, что объясняет эффективность применения иммуномодулятора леналидомида (L). Таким образом, рациональна

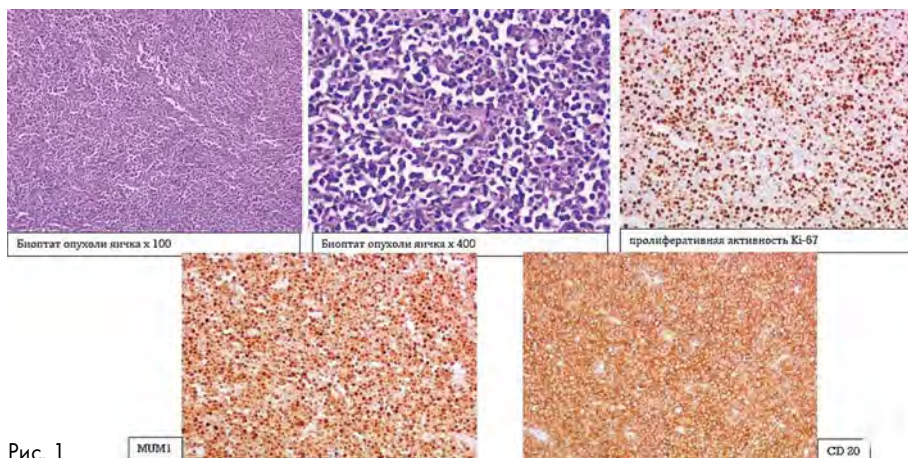


Рис. 1

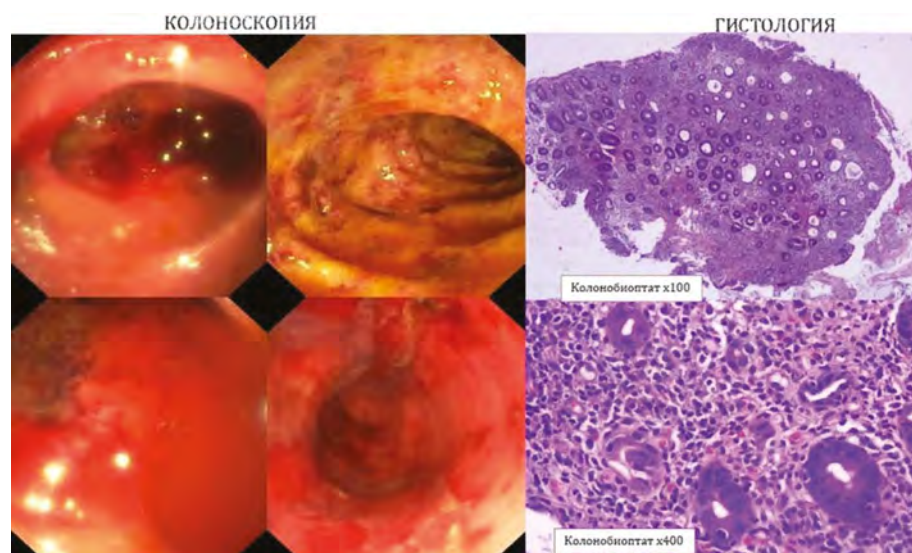


Рис. 2

интеграция I и L для пожилых больных в стандартные программы ПХТ с целью повышения эффективности терапии.

Цель работы. Продемонстрировать успешный опыт лечения ПТЛ у пожилого больного, с *mut TP53*, и тяжелой сопутствующей патологией.

Материалы и методы. Пациент 66 лет, в феврале 2023 г. самостоятельно обнаружил объемное образование правого яичка. Выполнена орхофуникулэктомия. По данным гистологического и иммуногистохимического исследований (рис. 1) удаленного яичка был установлен диагноз ПТЛ, non-GCB типа, DE (с- Мус/BCL-2). По данным МРТ было выявлено объемное образование в брюшной полости и забрюшинном пространстве размерами 26×12 см. При дообследовании выявлена мутация гена *MYD88* с аллельной нагрузкой 75%, патогенная мутация в гене *TP53* с аллельной нагрузкой 80%. По результатам исследований СМЖ и МРТ головного мозга данных за поражение ЦНС получено не было.

Результаты и обсуждение. Учитывая возраст больного (66 лет), наличие *mut* в гене *TP53* было принято решение о проведении ПХТ по программе R-CHOP с интеграцией ибрутиниба и леналидомида. Однако, после первого введения ритуксимаба на следующие сутки у пациента было отмечено развитие энтеропатии и ЖКК. Выполнена колоноскопия с биопсией, по результатам гистологического исследования биоптата слизистой кишки был верифицирован неспецифический язвенный колит (НЯК) с выраженными признаками обострения (рис. 2). В качестве лечения НЯК проводилась терапия сульфосалазином и анти-TNF ингибитором инфликсимабом. На фоне проводимой терапии отмечалась ремиссия НЯК. С 20.03.2023 по 12.05.2023 была полностью проведена терапия по программе R-CHOP № 4 с интеграцией леналидомида и ибрутиниба (m-SMART-START). Достигнута полная ремиссия (ПР), сохраняется + 6 мес.

Заключение. Благодаря проведению комплексной терапии у пациента была достигнута ПР ПТЛ с *mut* в гене *TP53* и НЯК. Таким образом, для пожилого больного ПТЛ, с тяжелой сопутствующей патологией продемонстрирована высокая эффективность применения программы m-SMART-START с приемлемым профилем токсичности. Однако, учитывая наличие *mut* в гене *TP53* существует высокая вероятность развития рецидива заболевания. В качестве 2 линии терапии единственной перспективной опцией в этой группе является выполнение CAR-T терапии.

Козаев Г. М., Исинова Г. А., Галстян Г. М., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Блудова А. Е., Плиева И. И.

УСПЕШНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО КУРСА ПО ПРОГРАММЕ АЗАЦИТИДИН, ВЕНЕТОКЛАКС У ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА С ОМЛ, КОМОРБИДНЫМ СТАТУСОМ И ТЯЖЕЛЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Лечение ОМЛ у пожилых больных с коморбидным статусом является сложной задачей при применении не только стандартных программ химиотерапии, но и при низкодозном химиотерапевтическом воздействии, так как высок риск развития фатальных осложнений, что вынуждает прерывать лечение.

Цель работы. Представить случай успешного применения модифицированного курса по программе азацитидин, венетоклакс у пожилого пациента с ОМЛ, коморбидным статусом и тяжелыми инфекционными осложнениями.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинской документации пациента.

Результаты и обсуждение. Пациент 67 лет, в анамнезе аденокарцинома сигмовидной кишки (состояние после гемиколэктомии), гипертоническая болезнь, мерцательная аритмия, инсулинзависимый сахарный диабет 2 типа. 25.05.2023 больной с жалобами на слабость, кровоточивость десен, протекающие на фоне цитопении, был направлен в ФГБУ «НМИЦ гематологии», где был установлен диагноз острый

миелоидный лейкоз с признаками миелодисплазии и комплексным кариотипом на основании клинического анализа крови (гемоглобин 58 г/л, лейкоциты $0,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $10 \times 10^9/\text{л}$), цитологического (бластные клетки 83,3%), иммунофенотипического (бластная популяция 87,9%: $\text{CD45}^{\text{low}}\text{CD34}^+\text{CD117}^+\text{HLADR}^+\text{CD99}^+\text{CD38}^+\text{CD11a}^+\text{CD13}^+\text{CD15}^{\text{low}}$) и стандартного цитогенетического исследования (49, XY, +6+8+10[10]/46, XX [10]). При поступлении состояние больного было крайне тяжелым. Диагностирована клинко-лабораторная картина сепсиса на основании пиретической лихорадки до $39,7^\circ\text{C}$, ПКТ 21 нг/мл., микробиологического исследования крови по данным которого выявлен рост *Streptococcus pneumoniae*. Также установлена катетер-ассоциированная инфекция на основании роста *Staphylococcus epidermidis*. Наблюдались тяжелые неврологические нарушения: спутанность сознания с последующим развитием сопора, судорожный синдром, правосторонний гемипарез. По данным инструментальных методов исследования данных за ОНМК, очаговое поражение головного мозга не получено. При исследовании ликвора был обнаружен

нейтрофильный цитоз (35,2 кл/мкл), по результатам микробиологического исследования ликвора определена положительная реакция на наличие антигена *Streptococcus pneumoniae*. Нейролейкемия была исключена. Больной был переведен в отделение реанимации. Была назначена антибактериальная терапия меропенемом, ванкомицином, амикацином. Проводилась сахароснижающая, гипотензивная, антиаритмическая терапия. На фоне проведенной терапии достигнута нормотермия, восстановление сознания, разрешение гемипареза. С целью снижения

токсичности была выбрана модифицированная программа азациитидина (75 мг/м² п/к, дни 1–7), венетоклакс с уменьшением длительности приема до 7 дней (400 мг, дни 1–7). Курс был начат 25.05.23, венетоклакс был назначен после восстановления сознания с 29.05.23). После первого курса была достигнута МОБ-негативная ремиссия.

Заключение. Низкая токсичность данной программы при сохранении эффективности демонстрирует ее актуальность для особенно сложной категории пожилых пациентов с коморбидным статусом.

Козич Ж. М., Мартинков В. Н., Веялкин И. В., Близин Д. А.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ГОМЕЛЬСКОГО РЕГИОНА БЕЛАРУСИ

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Введение. Несмотря на то что в последние годы углубились знания о причинах возникновения и развитии плазмноклеточных новообразований, изучение закономерностей распространенности и заболеваемости является актуальным и необходимым условием для выявления возможных прогностических факторов риска у данной группы.

Цель работы. Изучить клинко-эпидемиологическая особенности и распространенность плазмноклеточных новообразований в Гомельском регионе Беларуси.

Материалы и методы. Проведен анализ впервые выявленных случаев заболевания множественной миеломой (ММ), плазмобластным лейкозом (ПЛ) и солитарной плазмоцитомой (СП) за период с 2011 по 2020 г. Выделены три группы исследования: пациенты моноклональной гаммапатией неуточненного значения МГНЗ ($n=172$), ММ ($n=113$), СП ($n=27$).

Результаты и обсуждение. За период с 2011 по 2020 год в Гомельской области РБ зарегистрировано 333 пациента с ПН — ММ, ПЛ и СП. Грубый интенсивный показатель первичной заболеваемости ММ составил 2,22 (1,98–2,48) на 100 000 населения в год. Среднегодовой темп прироста ААРС составил 2,3 (–2,88–7,54). ПН чаще встречались у лиц мужского пола. Группы не имели статистически значимых различий по возрасту, медиана возраста при ММ — 64,0 года (25% и 75% 56,0 до 69,0), 61,0 год (25% и 75% — 53,0 и 66,0) при МГНЗ, у пациентов СП — 61,0 (25% и 75% — 54,0 и 68,0) год ($p=0,086$). За время наблюдения трансформация МГНЗ до ММ зафиксирована в 6,67% (6) случаев, СП до ММ в 47,37% (9). Прогрессия ММ — в 24,75% (25) случаев. Хромосомные aberrации выявлены у 25

(14%) пациентов (6 пациентов МГНЗ, 19 пациентов ММ). Рецидив заболевания развился у 9 пациентов ММ с наличием цитогенетических изменений. Самыми неблагоприятными были выявлены делеции 13q и t(4;14). Среди пациентов МГНЗ хромосомные изменения выявлены у 7. Среди пациентов МГНЗ и СП не выявлено молекулярно-генетических маркеров. При СП выявлены поражения периферических костей скелета и позвонков. Прогрессия в течение наблюдения развивалась у пациентов, которые при аспирационной биопсии в костном мозге имели опухолевые ПК или ПК с aberrантным фенотипом и/или М-протеин до 15 г/л. В большинстве случаев при ММ встречалось множественное поражение костей скелета. У пациентов МГНЗ, по данным МРТ в 16,3% (28 пациентов) выявлена перестройка костной ткани. При анализе гистологического исследования КМ среди пациентов ММ преобладало диффузное расположение опухолевых клеток и диффузное со скоплениями от 5 до 90% с редукцией жировой ткани и угнетением нормального гемопоэза, в отличие от пациентов с МГНЗ и СП, где чаще преобладали единичные ПК или расположенные очагами опухолевые ПК, в некоторых случаях с сохранением нормального кроветворения.

Заключение. У большинства пациентов ПН заболевание диагностировано в возрасте старше 60 лет. Заболеваемость была несколько выше у мужчин, чем у женщин и увеличивалась с возрастом. Не выявлено тенденции к росту или снижению заболеваемости за период исследования. Развитие ММ было связано с микроокружением КМ, способствующего развитию остеодеструктивного синдрома. Неблагоприятный прогноз подтвержден у пациентов с хромосомными aberrациями и генетическими мутациями.

Колесникова М. А.¹, Сенькова А. В.², Зенкова М. А.²

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ШКАЛА РИСКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

¹ГБУЗ НСО Государственная клиническая больница № 2, ²ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук

Введение. Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) — заболевание крови, при котором происходит злокачественная трансформация и неконтролируемая пролиферация клеток-предшественниц миелоидного ряда. Одним из важных факторов, влияющих на исход терапии, является устойчивость опухолевых клеток к химиотерапевтическим агентам, что представляет собой одно из основных препятствий на пути улучшения результатов выживаемости пациентов с ОМЛ.

Цель работы. Разработка эффективной прогностической шкалы стратификации риска больных ОМЛ, основанной на выявлении чувствительности или резистентности опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам.

Материалы и методы. В исследование было включено 53 пациента: мужчины — 25 пациентов (47,2%), женщины — 28 пациентов (52,8%). Средний возраст пациентов составил $51,2 \pm 14,5$ года. Всем пациентам был выполнен стандарт обследования при ОМЛ. Опухолевые клетки были выделены из костного мозга пациентов по стандартной методике, далее были культивированы в среде IMDM, после чего их инкубировали с различными дозами цитостатических препаратов в течение 72 часов, добавляли раствор WST1, после чего при помощи спектрофотометра оценивали IC50. Количественное определение РНК было выполнено с помощью real-time qPCR. В рамках исследования было

Таблица. Прогностическая шкала при ОМЛ

Параметр	Формула	Баллы	Баллы	Баллы
Цитостатические препараты	* высокая чувствительность — 0, средняя чувствительность — 1, низкая чувствительность — 2	0	1	2
MDR1	** слабая экспрессия — 0, умеренная экспрессия — 1, выраженная экспрессия — 2	0	1	2
Первичный/вторичный ОЛ	Первичный — 0 баллов, вторичный 2 балла	0	–	2
Картиотип (наличие неблагоприятных генетических факторов)	Нет мутаций — 0 баллов, 1 отр. мутация — 1 балл, больше 1 неблагоприятной мутации — 2 балла	0	1	2
Возраст	<40 лет — 0 баллов, 40 — 60 лет — 1 балл, >60 — 2 балла	0	1	2
Иммунофенотип aberrантный	Отсутствие маркеров aberrантного иммунофенотипа — 0 баллов, наличие 1 из маркеров aberrантного иммунофенотипа — 1 балл, больше 1 из маркеров aberrантного иммунофенотипа — 2 балла	0	1	2
ИТОГО		0	5	12

* Сумма баллов чувствительности опухолевых клеток к каждому из цитостатических препаратов делится на их количество. ** Слабая экспрессия соответствует 0–15% от уровня клеток KB-8-5, умеренная экспрессия соответствует 15–25% уровня клеток KB-8-5; сильная экспрессия соответствует >25% уровня клеток KB-8-5. По сумме баллов определяется риск резистентности опухолевых клеток к стандартной ПХТ: 0–2 — низкая группа риска, 3–5 — промежуточная группа риска, 6–12 — высокая группа риска

выполнено иммуноцитохимическое определение Р-гликопротеина (Р-gp) в мазках костного мозга пациентов с ОМЛ.

Результаты и обсуждение. В настоящем исследовании оценивали ответ на противоопухолевую терапию у каждого пациента с ОМЛ после 1–2 курсов индукционной химиотерапии. Было проанализировано влияние на опухолевые клетки чувствительности к лекарствам, экспрессия мРНК MDRI, Р-gp на ответ на терапию и, как следствие, на прогноз для пациентов с ОМЛ. На основании данного исследования нами была разработана прогностическая шкала (таблица). Далее мы сравнили нашу прогностическую шкалу, стратификацию риска по генетике и стандартные стратификации прогнозов по их корреляции с ответом на терапию у пациентов с ОМЛ. Пациенты, получившие индукционную терапию с интенсивным лечением на основе антрациклинов (когорты 1), и те, кто получал неинтенсивную терапию низкими дозами цитарабина (когорты 2) анализировались отдельно. В когорте 1 распределение больных ОМЛ по группам риска

согласно нашей прогностической шкале лучше всего коррелировало с ответом на терапию ($r=0,84$). Распределение пациентов по кариотипу опухолевых клеток (стратификация риска по генетике) находится на втором месте по корреляции с ответом на терапию ($r=0,67$). Распределение пациентов согласно существующим в настоящее время прогностическим группам (стратификация прогноза по цитогенетическим/молекулярным маркерам и клиническим характеристикам) находится на третьем месте ($r=0,56$). В когорте 2 наша прогностическая шкала коррелировала статистически достоверно при ответе на терапию ($r=0,54$), корреляции между стратификацией рисков по генетике, стандартной стратификации прогноза и ответом на терапию не выявлено.

Заключение. Таким образом, стратификация риска больных ОМЛ по разработанной прогностической шкале значимо коррелирует с ответом на терапию и может быть использована в клинической практике для оценки эффективности планируемой терапии.

Кольгаева Э. И., Дроков М. Ю., Выборных Д. Э., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Паровичникова Е. Н.

СВЯЗЬ СЕМЕЙНОГО ПОЛОЖЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЮ И ДЕПРЕССИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. По данным отчетов ВОЗ социально-экономические факторы связаны с приверженностью лечению.

Цель работы. Оценить влияние семейного положения пациентов на приверженность лечению, а также депрессию.

Материалы и методы. В исследование включено 100 пациентов с диагнозом «острый лейкоз», которые поступили в НКО ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ для выполнения алло-ТГСК. В браке состояли 75% пациентов и 25% были холостыми. Пациентам мы предлагали заполнить Шкалу депрессии Бека и Российский опросник количественной оценки приверженности лечению КОП-25. С помощью КОП-25 мы вычисляли выражаемые в процентах индексы приверженности: модификации образа жизни (Сс), лекарственной терапии (Сд), медицинскому сопровождению (См), интегральную приверженность (С). Для всех индексов уровень значений в интервале до 50% интерпретируют как «низкий», от 51 до 75% — как «средний»,

75% и более — как «высокий». При помощи шкалы депрессии определяли отсутствие/наличие депрессивных симптомов, более и менее 10 набранных баллов соответственно.

Результаты и обсуждение. Связь с приверженностью лечению мы выявили по показателю — приверженность модификации образа жизни. У пациентов в браке высокий уровень отмечен в 28% случаев, средний — в 47% и низкий — в 25% ($p=0,004$). Среди холостых не было пациентов с высокой приверженностью, средним уровнем обладали 81% респондентов и низким — 19% ($p=0,004$). Нами обнаружена связь семейного положения пациентов с депрессией. У пациентов в браке депрессия более 10 баллов диагностирована в 33% случаев, у 67% депрессия отсутствовала ($p=0,046$). У холостых чаще диагностирована депрессия более 10 баллов — 78% случаев ($p=0,046$).

Заключение. Таким образом, пациенты в браке более привержены лечению, а у холостых пациентов мы чаще диагностировали депрессию.

Комарцева Е. Ю.¹, Каплина А. А.¹, Козырева В. А.¹, Шатохин Ю. В.², Снежко И. В.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БОЗУТИНИБА В ПРЕОДОЛЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В 6-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТКИ С ХМЛ С МУТАЦИЯМИ КИНАЗНОГО ДОМЕНА ГЕНА *BCR-ABL Y255F/H, F359C/V, T315I*

¹ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», ²ФГБОУ РостГМУ, Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Ранее было показано, что 3-я линия терапии ИТК может быть эффективной у ряда лиц со значительным анамнезом предлеченности при невозможности проведения алло-ТГСК.

Цель работы. Описание клинического наблюдения эффективности бозутиниба в преодолении резистентности к терапии ИТК у пациентки с ХМЛ в 5 предшествующих линиях терапии.

Материалы и методы. Представлена история болезни пациентки с ХМЛ с мутациями киназного домена гена *BCR-ABL Y255F/H, F359C/V, T315I* на протяжении 24 лет лечения.

Результаты и обсуждение. Диагноз ХМЛ установлен пациентке в 1999 г. в возрасте 27 лет на основании лейкоцитоза до $238 \times 10^9/\text{л}$, бластемии 5%, спленомегалии до 174 мм без проведения молекулярно-генетического исследования. Терапия интерферонами осложнялась кожными аллергическими реакциями, в связи с чем переведена на гидроксикарбамид. В 2001 г. обследована в клинике Израиля, выявлен BCRABL (Р 210) в 43,77% метафаз и транслокация (9;22). Проводилась терапия иматинибом (гливеком). Спустя 5 лет, в 2006 г., отмечена потеря цитогенетического ответа (Ph-хромосома 42%, BCR-ABL 12,8% метафаз). Достичь ПЦО при дозе иматиниба 600 мг в течение 8 месяцев, затем 800 мг/сут не удалось. Наличие негематологической токсичности (отечность, токсический гепатит) повлекло перевод на гидроксикарбамид на протяжении 4-х месяцев. С июня 2007 г. обследована в рамках клинического протокола «Бозутиниб во 2-й

линии терапии у пациентов в ХФ, ФА с отсутствием БЦО на иматиниб», обнаружены мутации *Y255F/H, F359C/V, T315I*. На фоне терапии бозутинибом в дозе 500 мг/сут на 3-м месяце терапии Ph-хромосома 21%, BCR-ABL 7,65%, соответственно к 6-му — 0% и 0,128%, к 12-му — 0% и 0,031%. По сентябрь 2010 г. (к моменту окончания протокола) — БМО, ПЦО, без выявления ДХА. С учетом лекарственного обеспечения с декабря 2010 г. принимала нилотиниб 600 мг/сут с сохранением ПЦО, БМО. В апреле 2013 г. при сохранении ГО — потеря ПЦО, БМО, Ph-хромосома 56%, BCR-ABL 65,136%. На фоне 800 мг/сут нилотиниба в августе 2013г. прогрессирование, далее продолжена терапия дазатинибом, сохранение спленомегалии 176 мм. С января 2014 г. в КИ III фазы «Эффективность панатиниба у пациентов с ХМЛ с мутацией *T315I*» прием панатиниба 45 мг в сутки в течение 4-х лет. По окончании исследования с марта 2019 г. переведена на бозутиниб 500 мг/сут, начало терапии сопровождалось контролируемой диспепсией. В течение 4-х лет сохраняется ПЦО, БМО (Ph-хромосома 0%, BCR-ABL 0,001%).

Заключение. В течение 24 лет иматиниб, бозутиниб, нилотиниб, дазатиниб, панатиниб обеспечивали контроль опухолевой массы. У пациентки с ХМЛ с мутациями киназного домена гена *BCR-ABL Y255F/H, F359C/V, T315I* повторный прием бозутиниба показал высокую эффективность в преодолении резистентности к ИТК предыдущих линий лечения.

Конова З. В., Хамаганова Е. Г., Урыбин И. Ю., Гальцева И. В., Дроков М. Ю., Масликова Ю. В., Попова Н. Н., Михальцова Е. Д., Королева О. М., Сайдуллаева И. С., Кольгаева Э. И., Омарова Ф. А., Дубняк Д. С., Довыденко М. В., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

ВЛИЯНИЕ ГЕНОВ КИЛЛЕРНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК И ИХ ЛИГАНДОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Рецидив основного заболевания остается главной проблемой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и достоверно влияет на долгосрочные результаты пациентов с гемобластомами. Натуральные киллерные клетки (НК-клетки) восстанавливаются одними из первых после трансплантации и могут играть решающую роль в предотвращении ранних рецидивов, благодаря развитию аллореактивного НК-клеточного иммунного ответа, который возможен при наличии у донора ингибирующего киллерного иммуноглобулиноподобного рецептора (КИР), к которому нет лиганда у реципиента.

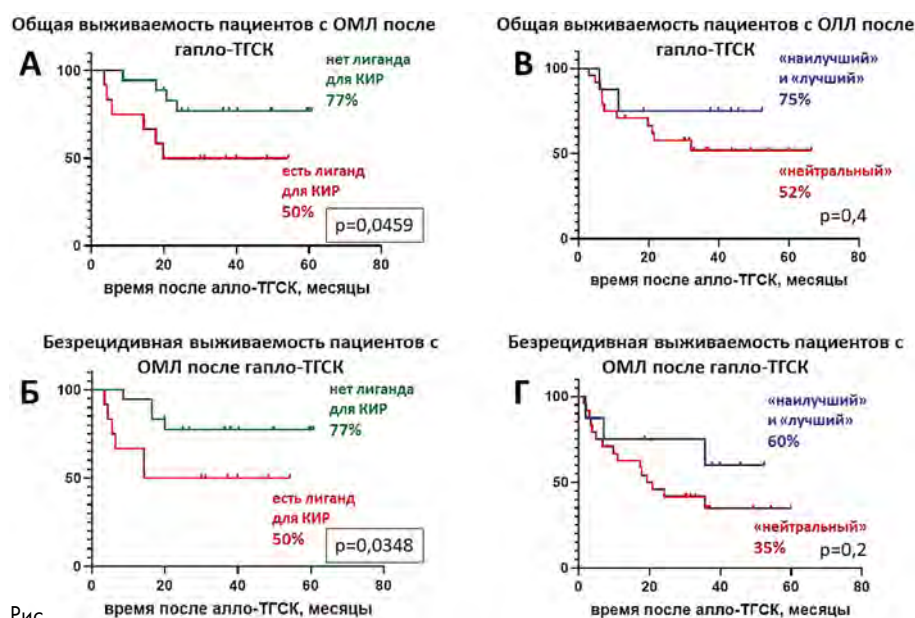
Цель работы. Оценить результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) у пациентов с острыми лейкозами в зависимости от вариантов ингибирующего КИР и их лигандов, а также В-контента.

Материалы и методы. В исследование было включено 62 пациента с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ, $n=30$) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ, $n=32$), которым была выполнена гапло-ТГСК в НМИЦ гематологии в период с 2018 по 2021 г. Характеристики пациентов представлены в таблице. HLA-генотипирование доноров и реципиентов проводили методом PCR-SBT. КИР-генотипирование геномной ДНК проводили наборами KIR-Tуре SSP Kit. По гаплотипам «В» выделяли три группы доноров: «нейтральный» — донор, у которого полностью отсутствует В-мотивы или присутствует только один; «лучший» — два или более В-мотива в теломерной и центральной частях; «наилучший» — донор с двумя В-мотивами и именно в центральной части. Анализ результатов гапло-ТГСК проводили по методу Каплана — Мейера. Сравнение показателей выживаемости в группах выполняли при помощи log-rank теста. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Отсутствие лиганда для ингибирующего КИР донора при статистическом анализе достоверно улучшило ОВ (77% против 50%, $p=0,0459$, рис. А) и БРВ (77% против 50%, $p=0,0348$, Рис.Б), а также существенно снизило вероятность рецидива (18% против 34%, $p=0,2$) у пациентов с ОМЛ. Результаты гапло-ТГСК у пациентов ОЛЛ в зависимости

от отсутствия/наличия лиганда для ингибирующего КИР достоверно не различались (ОВ: 52% против 75%, $p=0,3$; БРВ: 35% против 62,5%, $p=0,5$). При анализе результатов гапло-ТГСК в зависимости от КИР В-контента у пациентов с ОЛЛ в случае, если доноры имели «лучший» и «наилучший» В-контент, была отмечена тенденция к улучшению ОВ (75% против 52%, $p=0,4$, рис. В), БРВ (60% против 35%, $p=0,2$, рис. Г) и снижению вероятности рецидива (40% против 60%, $p=0,4$), хотя различия и не достигли статистической значимости. У пациентов с ОМЛ в зависимости от КИР В-контента существенных различий выявлено не было (ОВ: 72% против 63%, $p=0,6$; БРВ: 72% против 63%, $p=0,5$).

Заключение. Отсутствие лиганда для ингибирующего КИР донора приводит к активации НКклеточной аллореактивности, что улучшает результаты гапло-ТГСК пациентов с ОМЛ. Долгосрочные результаты гапло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ потенциально может улучшить подбор донора на основании КИР В-контента, но это требует дальнейших исследований.



Коробицына О. В.¹, Шульга А. Г.²

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ВЕНЕТОКЛАКСОМ И ОБИНУТУЗУМАБОМ У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА С ДЕЛЕЦИЕЙ 17p (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

¹ГБУЗ ЧОКБ, гематологическое отделение, ²ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Введение. Применение венетоклакса как единственного терапевтического агента в качестве 1-й линии терапии в лечении ХЛЛ с делецией 17p показало высокую эффективность, и следующим этапом исследования терапевтических возможностей стала комбинированная терапия в сочетании с обинутузумабом.

Цель работы. Представить клинический случай эффективно-го применения комбинированной терапии венетоклаксом и обинутузумабом в лечении пациента с ХЛЛ из группы высокого риска с использованием в качестве критериев эффективности: отсутствие клинических проявлений; нормальные размеры лимфоузлов, печени и селезенки; показатели периферической крови: WBC $9 \times 10^9/\text{л}$; PLT $100 \times 10^9/\text{л}$; HGB 110 г/л; GRA $1,5 \times 10^9/\text{л}$.

Материалы и методы. В период с августа 2022 г. по ноябрь 2023 г. в гематологическом отделении ГБУЗ ЧОКБ в исследование включен 1 пациент (мужчина, 58 лет). Делеция локуса гена TP53/17p13 выявлена в 88% проанализированных интерфазных ядер методом FISH периферической крови. Обинутузумаб вводили в дозе 100 мг — Д1,

900 мг — Д2; 1000 мг — Д8,15, далее 1000 мг в сутки в Д1 с премедикацией. При этом проводилась постепенная эскалация дозы венетоклакса с 20 до 400 мг/сут. Количество проведенных курсов G-VEN — 6.

Результаты и обсуждение. Болезнь дебютировала в марте 2022 г. с увеличения периферических лимфоузлов, профузной потливости, похудания, нарастания общей слабости. Исходно: размеры периферических лимфоузлов до 10–12 см по всем группам, селезенка +3 см из-под реберной дуги, гиперплазия миндалин 2 ст, выраженные В-симптомы. На фоне терапии отмечена положительная динамика уже после первого курса лечения уменьшение размеров лимфоузлов, миндалин, лейкоцитоза, исчезновение В-симптомов. Лечение было выполнено в запланированном объеме. Нежелательных явлений 3–4-й степени: нейтропении, тромбоцитопении, анемии, а также СЛО на фоне лечения зарегистрировано не было. При контрольном обследовании в ноябре 2023 г.: самочувствие удовлетворительное, В-симптомов нет. ECOG 0–1. Периферические лимфоузлы не увеличены, селезенка не пальпируется, печень по краю реберной дуги.

ОАК от 28.11.2023: WBC $6,8 \times 10^9/\text{л}$, LYMPH# $3,03 \times 10^9/\text{л}$ RBC $5,3 \times 10^{12}/\text{л}$, HGB 154 г/л, PLT $251 \times 10^9/\text{л}$, GRA $3,76 \times 10^9/\text{л}$. Миелограмма: лф — 45,5%, КМ умеренно клеточный. Эритропоэз нормобластический. Гранулоцитарный росток представлен зрелыми формами. ИФТ костного мозга: полиморфноклеточный КМ. В-лимфоциты не обнаружены. МСКТ ОГК и ОБП: единичные увеличенные брыжеечные лимфоузлы справа с тяжистыми контурами; единичный увеличенный

подмышечный лимфоузел слева (13×14 мм). Таким образом, сохраняется клиничко-гематологическая ремиссия ХЛЛ. Каждый из поставленных критериев эффективности был достигнут.

Заключение. Эффект был достигнут после первого курса G-VEN, через 6 месяцев лечения достигнута полная клиничко-гематологическая ремиссия, которая сохраняется через 10 месяцев от терапии. Наибольшие перспективы венетоклакс имеет в составе комбинаций, в частности, с обинутузумабом, с целью минимизации линий терапии. Примечательным является конечность терапии, то есть возможность стоп-терапии после достижения МОБ-негативности у пациента.



Рис. 1



Рис. 2



Рис. 3

Королева Д. А., Щецова О. О., Габеева Н. Г., Бадмажапова Д. С., Смольянинова А. К., Ковригина А. М., Бидерман Б. В.,
Никulina Е. Е., Судариков А. Б., Обухова Т. Н., Звонков Е. Е.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ ПО ПРОТОКОЛУ «ПТЛ-2022»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная тестикулярная лимфома (ПТЛ) — самая частая опухоль яичек у мужчин старше 60 лет. Стандарт терапии — орхифуникулэктомия (ОЭ), ХТ по схеме R-CHOP и ЛТ на контралатеральное яичко — позволяет достичь 30–50% показателей БПВ. При применении более интенсивных подходов в ФГБУ «НМИЦГ» (протокол «ДВККЛ ЦНС-2007») из 12 больных у 6 (50%) развились рецидивы заболевания. ПТЛ отличается высокой тропностью к вовлечению ЦНС (в рецидиве до 30%). В дебюте заболевания процент сочетанного выявления ПТЛ с ЦНС неизвестен. Данные МРТ головного мозга и цитологического исследования СМЖ в ряде случаев не выявляют поражение ЦНС. Тактика терапии и профилактика поражения ЦНС при ПТЛ не разработана. Согласно классификации R. Schmitz ПТЛ отнесена к MCD подтипу ДВККЛ, в связи с чем рациональна интеграция в терапию ибрутиниба (I) и леналидомида (L). С 2022 года был разработан новый протокол «ПТЛ-2022», основанный на интеграции I и L в программы RmNHL-BFM-90/R-CHOP +/- ауто-ТГСК/ВВС в зависимости от возраста и поражения ЦНС.

Цель работы. Представить результаты терапии больных ПТЛ по протоколу «ПТЛ-2022».

Материалы и методы. В период с 2021 по 2023 г. в протокол «ПТЛ-2022» было включено 6 больных ПТЛ. Средний возраст составил 58 (45–75) лет. В 5 случаях была выполнена ОЭ, в 1 случае — биопсия яичка. При обследовании: ECOG: 0 — 2, 1 — 2, 3 — 1, 4 — 1, стадия по Ann Arbor 4 — 6 (100%), non-GCB тип — 6 (100%), t BCL6 — 3 (50%), мутация MYD88 в опухоли — 4 (67%), в свободной опухолевой ДНК (содНК) — 2 (33%). У 1/6 больных было выявлено сочетанное поражение яичка и вещества головного мозга, у 4/6 — нейрорлейкемия (2 — ИФТ, 2 — мутации в гене MYD88 в СМЖ). У 2 больных была выявлена мутация TP53.

Результаты и обсуждение. При проведении комплексного обследования (МРТ головного мозга, ИФТ и молекулярно-генетические исследования СМЖ) у 5 (84%) из 6 больных было выявлено сочетанное поражение яичка и ЦНС. В настоящее время у 4 из 6 больных полностью завершена терапия (таблица 1). В 1 группу до 55 лет включено 2 пациента с сочетанным поражением яичка и ЦНС (1 — паренхима, 1 — нейрорлейкемия (mutMYD88 в СМЖ)), из которых у 1 достигнута ПР при сроке наблюдения 25 мес, 2 на терапии. Во 2 группу в возрасте от 56 до 65 лет включено 2 больных (2 нейрорлейкемия

(1 — *mutMYD88* в СМЖ, 1 — ИФТ), из которых у 1 достигнута ПР при сроке наблюдения 3 мес, 1 — на терапии. В 3 группу старше 66 лет включено 2 больных (1 — нейрорлейкемия по данным ИФТ). При сроках наблюдения +6, +8 мес у обоих больных сохраняется ПР.

Заключение. Для исключения нейрорлейкемии у больных ПТЛ применение только цитологического исследования СМЖ является недостаточным. Определение мутации в гене *MYD88* в ликворе является высокочувствительным методом диагностики, позволяющим

выявить поражение ЦНС при негативных результатах цитологического исследования и ИФТ. Выявление мутаций в гене *MYD88* в соДНК и СМЖ также позволяет оценивать результаты терапии. Уже после 1 курса ХТ у 4 больных мутации в гене *MYD88* обнаружены не были, что свидетельствует о высокой эффективности терапии. Комбинированное применение I и L с ХТ, с высокой вероятностью, позволит снизить процент рецидивов заболевания, в том числе, с поражением ЦНС.

Таблица. Характеристики и результаты терапии больных ПТЛ по протоколу «ПТЛ -2022»

ФИО, возраст	Нозология	Стадия по Ann Arbor	MYD88 в биоптате	Поражение ЦНС	Генетика	Терапия	Результаты
Н.П.А., 46	ДВККЛ	4	7%	+ (паренхима)	t BCL6	RIL-m NHL-BFM-90N#4 + ауто-ТГСК	ПР, 25 мес
М.С.С., 45	ДВККЛ TP53+	4	76%	+ (MYD88 в СМЖ)	Трисомия 3	RIL-m NHL-BFM-90N#4 + ауто-ТГСК	На терапии
М.А.В., 55	ДВККЛ	4	33%	+ (MYD88 в СМЖ)	Трисомия 18	RIL-m NHL-BFM-90/R-CHOPN#4 + ауто-ТГСК	ПР, 3 мес
Ц.С.П., 65	ДВККЛ	4	55%	+ (ИФТ)	Трисомия 3	RIL-m NHL-BFM-90/R-CHOPN#4 + ауто-ТГСК	На терапии
Р.А.И., 66	ДВККЛ TP53+	4	75%	—	Трисомия 8,18	RIL-CHOPN#4	ПР, 8 мес
Д.Б.А., 75	ДВККЛ	4	66%	+ (ИФТ)	Полисомия 3,8,18	RIL-CHOPN#4	ПР, 6 мес

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

ТИПЫ ВИКТИМНОГО ПОВЕДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гемофилия — это наследственное, сцепленное с X-хромосомой, нарушение свертываемости крови, связанное с дефицитом VIII или IX фактора крови (гемофилия А и гемофилия В соответственно). Основными клиническими проявлениями гемофилии являются кровоизлияния в крупные суставы, гематомы различных локализаций, гематурия, желудочно-кишечные кровоизлияния, кровоизлияния в центральную нервную систему. Кровоизлияния у пациентов с гемофилиями бывают как в результате травм, так и спонтанно (при тяжелых и среднетяжелых формах). Обстоятельства получения травм в отдельных случаях сопряжены с поведенческими особенностями пациентов. Такие особенности могут способствовать манифестации т.н. виктимного поведения, т.е. поведения с позиции жертвы.

Цель работы. Продемонстрировать психопатологические особенности виктимного поведения у больных тяжелой формой гемофилии.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2010 по 2015 г. было проведено исследование пациентов гемофилией А и В, поступивших в стационар с травмами различной степени тяжести. Выборку составили 48 пациентов (39 — с гемофилией А, 9 — с гемофилией В). Критерии включения в исследование — верифицированный диагноз гемофилии А или В и наличие признаков виктимного поведения. Исключение составили пациенты, состояние которых не позволяло в полной мере провести обследования, необходимые для данного исследования. Проведя анализ полученных результатов, а именно данные анамнеза, обстоятельства

получения травмы, частота обращения в медицинское учреждение за специализированной помощью при схожих обстоятельствах, было выделено несколько типов виктимного поведения.

Результаты и обсуждение. Проведенное исследование позволило выявить четыре типа виктимного поведения у пациентов с гемофилией. Паранойальный тип — обстоятельства получения травм связаны с попытками «восстановить справедливость». Виктимное поведение выступает в структуре паранойальных реакций. Диссоциативный тип — пациенты игнорируют опасность для своего здоровья в ситуации, приводящей к получению травм. Диссоциальный тип — так называемый агрессивный тип жертвы. Пациенты получают травмы в результате своих активных действий (нередко в результате алкогольного или наркотического опьянения). Зависимый тип — пассивный тип жертвы, когда пациенты не могут оказать сопротивления в силу своей физической слабости, возраста или беспомощного состояния. Среди наиболее частых повреждений были выделены черепно-мозговые травмы, рваные и колото-резаные раны, обширные гематомы и гемартрозы, переломы различных локализаций.

Заключение. Определение типов виктимного поведения пациентов является одним из необходимых компонентов комплексного подхода к лечению больных гемофилией. Своевременное выявление виктимного поведения позволяет улучшить качество жизни больных, повышать приверженность к терапии и профилактировать создание ситуаций, приводящих к высокой травматизации.

Королева Д.А., Щецова О. О., Габеева Н. Г., Татарникова С. А., Бадмажапова Д. С., Беляева А. В., Мангасарова Я. К., Марголин О. В., Магомедова А. У., Ковригина А. М., Бидерман Б. В., Никулина Е. Е., Судариков А. Б., Обухова Т. Н., Звонков Е. Е.

ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА mNHL-BFM-90 С ИНТЕГРАЦИЕЙ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная лимфома молочной железы (ПЛМЖ) — редкая экстрадогальная В-клеточная неходжкинская лимфома (НХЛ). Применение программы R-CHOP +/- ЛТ у больных с распространенными стадиями позволяет достичь 5-летней ОВ не более 45% и не предотвращает поражение ЦНС (риск рецидива до 28%). Частота сочетанного поражения МЖ и ЦНС в дебюте неизвестна. Перспективно использование современных методов диагностики для выявления оккультных поражений ЦНС (ИФТ, *mutMYD88* в СМЖ). Тактика терапии при вовлечении ЦНС в дебюте также не разработана. Согласно современной классификации ПЛМЖ относится к МСД подтипу ДВККЛ. Высокой эффективностью при МСД подтипе обладает ибрутиниб (I) и леналидомид (L), с доказанной синтетической летальностью при их комбинированном применении. Учитывая высокий риск поражения ЦНС рационально

использование интенсивных программ ХТ с использованием метотрексата и интеграцией леналидомида и/или ибрутиниба. Для молодых больных с поражением ЦНС в дебюте оправданно выполнение ауто-ТГСК в режиме кондиционирования ВВС, применяемого у больных с первичной лимфомой ЦНС.

Цель работы. Представить результаты терапии больных ПЛМЖ.

Материалы и методы. В период с 2020 по 2023 г. проводилась терапия 9 больным с ПЛМЖ (8-ДВККЛ, 1 — ДН). Средний возраст больных составил 44 (37–64) лет. При обследовании: ECOG: 0 — 7, 1 — 1, 2 — 1; стадии по Ann Arbor: 2 — 1 стадия, 4 — 2 стадия, 1 — 3 стадия, 2 — 4 стадия; поп-GCB вариант — 100% (9), транслокации гена *BCL6* — 55% (5), *BCL6/c-Myc* — 11% (1), мутации в гене *MYD88* в опухоли — 22% (2). У 1/9 (11%) больных было выявлено сочетанное поражение МЖ и вещества головного мозга, у 1/9 (11%) — нейрорлейкемия

(по данным ИФТ и мутации в гене *MYD88* в СМЖ). Мутации в гене *TP53* не были выявлены не в одном случае.

Результаты и обсуждение. Из 9 больных поражение ЦНС было выявлено в 2 случаях (22%). Детальный анализ СМЖ (ИФТ, *mutMYD88*) позволили в одном случае диагностировать нейролейкемию при негативном цитологическом исследовании. В настоящее время у 6 из 9 больных полностью завершена терапия. Схемы терапии: RL-mNHL-BFM-90 (4), RImNHL-BFM-90 (1-DH), RIL-mNHL-BFM-90 (1 МЖ + нейролейкемия), RIL-mNHL-BFM-90 + ауто-ТГСК — (3, 1/3 — МЖ+ЦНС). У всех 6 больных сохраняется ПР при сроках наблюдения от 3 до 94 мес, в том числе у 2 больных с поражением ЦНС в дебюте (таб.1)

Заключение. Продemonстрирована необходимость комплексного обследования больных ПЛМЖ с целью выявления occultных

поражений ЦНС. Выполнение ИФТ и выявление мутаций в гене *MYD88* в СМЖ позволяют диагностировать нейролейкемию даже в случаях негативного цитологического исследования. По результатам исследования в дебюте заболевания в 22% случаях было констатировано сочетанное поражение МЖ и ЦНС. Первый опыт применения комбинации ибрутиниба и/или леналидомида с блоковой программой R-mNHL-BFM-90 +/- ауто-ТГСК/ВВС продемонстрировал высокую эффективность в терапии молодых больных ПЛМЖ, в том числе при сочетанном поражении МЖ и ЦНС. Добавление 2 таргетных препаратов к программе mNHL-BFM-90 не привело к увеличению токсичности. Необходимо дальнейшее увеличение числа больных и продолжительности сроков наблюдения для создания единого протокола лечения ПЛМЖ.

Таблица. Основные характеристики и результаты терапии больных ПЛМЖ

ФИО, возраст	Нозология	Стадия по Ann Arbor	MYD88 в биоптате	Поражение ЦНС	Генетика	Терапия	Результаты
Г.А.Г., 64	ДН	2	н/д	–	† BCL6/c-Мyc	RI-m NHL-BFM-90№4	ПР, 94 мес
Б.Л.В., 60	ДВККЛ	1	н/д	–	† BCL6	RL-m NHL-BFM-90№4	ПР, 42 мес
К.А.В., 38	ДВККЛ	2	н/д	–	–	RL-m NHL-BFM-90№4	ПР, 36 мес
Г.Т.В., 39	ДВККЛ+ЦНС	4	не выявлено	+ (паренхима)	† BCL6	RIL-m NHL-BFM-90№4 + ауто-ТГСК	ПР, 24 мес
А.Т.А., 47	ДВККЛ	2	66%	–	–	RL-m NHL-BFM-90№4	ПР, 12 мес
В.А.Л., 37	ДВККЛ+ЦНС	4	60%	+ (ИФТ СМЖ, MYD88 в СМЖ)	–	RIL-m NHL-BFM-90№6	ПР, 3 мес
Л.Н.В., 39	ДВККЛ	2	не выявлено	–	† BCL6	RIL-m NHL-BFM-90№4 + ауто-ТГСК	На лечении
З.И.А., 52	ДВККЛ	1	не выявлено	–	† BCL6	RIL-m NHL-BFM-90№4 + ауто-ТГСК	На лечении
С.А.С., 39	ДВККЛ	3	не выявлено	–	† BCL6	RL-m NHL-BFM-90	На лечении

Костин Ф. Н.

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ.
АКТУАЛЬНОСТЬ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ОКАЗАНИИ ПРОФИЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Медицина и система здравоохранения быстро меняются в век высоких технологий. Телемедицина, которая представляет собой оказание медицинских услуг и включает в себя диагностику, консультацию, лечение, маршрутизацию пациента, с использованием технологии двусторонней электронной аудиовизуальной связи в режиме реального времени — видеоконференцсвязь (ВКС). Телемедицина предлагает пациентам удобный формат оказания помощи, и экономии времени и финансов на посещение профильного специалиста. На данный момент телемедицина является одним из самых перспективных и активно развивающихся направлений в системе здравоохранения.

Цель работы. Изучить эффективность и необходимость использования телемедицинских технологий при оказании профильной медицинской помощи.

Материалы и методы. Проведен анализ деятельности телемедицинского центра ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (далее — Центр) за период 2019–2023 гг. Учитывалась информация о проведенных консультациях, референсных исследованиях, госпитализированных пациентах по итогам проведенных телемедицинских консультаций (ТМК). По запросу врачей из субъектов Российской Федерации (в том числе из «новых»

регионов), осуществляется оказание профильной медицинской помощи детям (анализ тактики лечения, определение дополнительных методов исследований, коррекция проводимой терапии).

Результаты и обсуждение. Опыт применения телемедицинских технологий по профилям «детская онкология и гематология», «иммунология» подтверждает востребованность данного формата работы, что отражается в ежегодном увеличении числа оказанных телемедицинских консультаций (рис. 1): ежегодное увеличение планируемых консультаций со стороны МЗ по проведению ТМК (среднегодовой прирост 41%), рост числа входящих заявок из субъектов РФ / телемед. консультаций (среднегодовой прирост 45%). Ежедневно через защищенные каналы связи поступают заявки на госпитализацию в Центр. Врачи-эксперты отдела телемедицинских технологий на основании проведенной телемедицинской консультации часто рекомендуют госпитализировать пациента, обладая богатым опытом ведения профильных пациентов и всем перечнем необходимого оборудования (рис. 2). Ежегодное увеличение запросов на госпитализацию составило: с 2021 по 2023 г. на 47%. Также наблюдается ежегодное увеличение госпитализированных пациентов: — с 2021 по 2023 г. на 43%.

Заключение. По итогам полученных данных в результате проведенного исследования, можно с уверенностью сказать, что формат

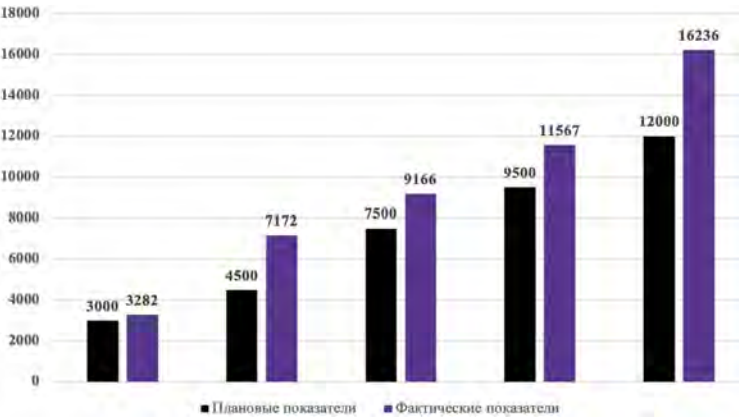


Рис. 1

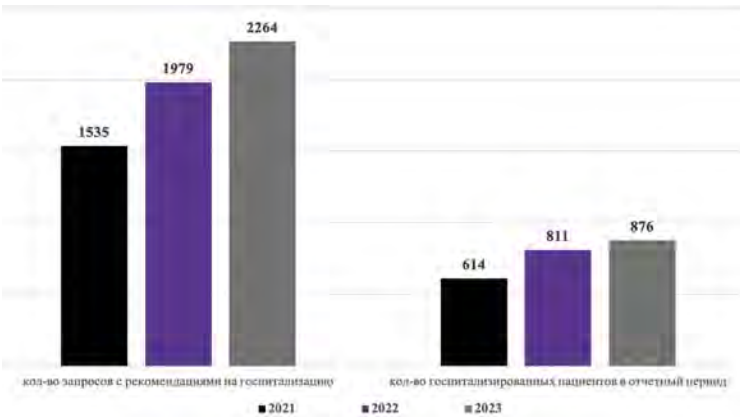


Рис. 2

дистанционных консультаций с применением цифровых технологий при оказании медицинской помощи по профилю «детская онкология и гематология», «иммунология» является эффективным и оперативным «помощником» специалистам из регионов Российской Федерации. Наиболее актуальным направлением среди телемедицинских

технологий выступила дистанционная диагностика и лечение сложных клинических случаев, так как с учетом специфики детских онкогематологических и иммунологических заболеваний, принятие решения о дальнейшей тактике лечения или госпитализации необходимо принимать в кратчайшие сроки.

Костин Ф. Н.

ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМЫ ЭЛЕКТРОННОЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ПРИМЕРЕ ПРОФИЛЯ «ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ И ГЕМАТОЛОГИЯ»

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Реализованные этапы цифровизации здравоохранения значительно упростили возможность анализа и дальнейшего внедрения имеющихся лучших практик (как в разных отделениях одной медицинской организации (МО), так и среди различных МО), а также возможность сравнения с «эталонной» МО по профилю «детская онкология и гематология».

Цель работы. Улучшение качества мониторинга службы «детская онкология и гематология» путем внедрения системы электронного бенчмаркинга для анализа оказания профильной медицинской помощи в медицинских организациях

Материалы и методы. По результатам выездных мероприятий специалистами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России было заполнено 89 аналитических отчетов, отражающих состояние службы по профилю «детская онкология и гематология» (исходная оценка). Вторым этапом, спустя полгода (первичная оценка) и год (динамическая оценка) на основании писем от руководителей медицинских организаций из субъектов Российской Федерации учитывались реализованные корректирующие

мероприятия (по результатам выездной проверки). В процессе заполнения формы электронной системы оценки качества профильной службы, происходит динамическое ранжирование медицинских организаций, с графическим представлением критериев.

Результаты и обсуждение. Была произведена оценка всех медицинских организаций по профилю «детская онкология и гематология» в Российской Федерации, динамика в организации службы по стране в целом, направлены рекомендации по улучшению ситуации, как руководителям МО, так и в региональные министерства здравоохранения. Была организована возможность сравнения отдельных клиник между собой, федеральных округов, а также ранжирование медицинских организаций в динамике и оценка ситуации в среднем по стране.

Заключение. Активное внедрение электронной системы анализа состояния службы во всех медицинских организациях разных уровней и разных профилей позволит значительно улучшить качество оказываемой медицинской помощи, а также повысит уровень конкурентной способности.

Кострома И. И.¹, Аксенова А. Ю.², Жук А. С.³, Зотова И. В.⁴, Степchenkova Е. И.⁴, Новицкий А. В.¹, Грицаев С. В.¹

ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», ²СПб Государственный университет, ³Университет ИТМО, СПб филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова, СПб Государственный университет, ⁴СПб Государственный университет, СПб филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова

Введение. Возникновение и дальнейшее течение множественной миеломы (ММ) — результат сложного взаимодействия разных биологических процессов. Наряду с клональной эволюцией, в ходе которой происходит накопление новых мутаций, немаловажную роль играет генетическая предрасположенность, которая определяет, в частности, стабильность генома миеломной клетки и метаболизм лекарственных препаратов. Известно, что увеличение числа драйверных мутаций сопряжено с неблагоприятным прогнозом опухолевых заболеваний крови.

Цель работы. Исследовать генетический полиморфизм больных ММ по генам, связанных с предрасположенностью или развитием ММ.

Материалы и методы. Исследованы образцы костного мозга (КМ) и периферической крови (ПК) 12 больных ММ. Плазматические клетки из КМ выделяли с помощью магнитных частиц, конъюгированных с антителами к маркеру CD138. Из плазматических клеток КМ выделяли ДНК с последующим секвенированием на платформе NGS Illumina 4000 со средним покрытием 100 для экзотов и 30 для полных геномов.

Результаты и обсуждение. Выявлено 172 мутации предрасположенности к ММ в 41 гене, при этом мутации 14 генов были обнаружены у 2 и более больных. Так мутации в генах *ULK4*, *XRCC5*, *KLC1* были найдены у всех обследованных больных (100,0%). Миссенс-мутация в гене *RFDW3* имела место у 8 больных (66,7%), мутации в гене *CCND1* — у 7 больных (58,3%), миссенс-мутации в гене *LRRC34* и различные мутации гена *TNFRSF15B* — у 3 больных

(25,0% и 25,0%) соответственно. Наряду с однонуклеотидными заменами, ассоциированными с ММ, выявлены мутации в 671 гене, для которых описана связь с ММ, причем изменения в 330 генах были обнаружены у всех больных. Среди них гены, участвующие в регуляции клеточного цикла, гены, кодирующие репликативные ДНК-полимеразы, гены гомологичной рекомбинации, гены репарации неспаренных оснований, гены эксцизионной репарации оснований и нуклеотидов, а также гены, вовлеченные в сигнальные пути *MAKR*, *PICK3-Akl*, *Ras* и *Rap1* и гены метаболизма лекарственных препаратов и ксенобиотиков. Были обнаружены мутации и в генах, кодирующих цитозин дезаминазы семейства *AID/APOBEC*. В общей сложности было найдено 90 изменений в генах *AICDA*, *APOBEC3A* и *APOBEC3B*. В гене *AICDA* чаще всего встречались гомозиготная замена rs1345004 в 5'-нетранслируемом регионе, интронные варианты rs2028373 и rs2518144, гомозиготный интронный вариант rs2076111 в гене *APOBEC3A*, гомозиготные миссенс-мутации rs2076109 и rs5995649, гетерозиготный вариант rs1065184 в 3'-нетранслируемой области в гене *APOBEC3B*.

Заключение. Обнаруженные наследуемые генетические варианты, а также сочетания разных генетических нарушений с высокой вероятностью определяет клиническую гетерогенность ММ, в частности, неблагоприятный характер течения заболевания и неэффективность отдельных лекарственных препаратов и схем лечения у разных пациентов. Для выделения прогностических групп больных ММ в соответствие с их генотипом необходимо дальнейшее накопление клинических и лабораторных данных.

Кострома И. И.¹, Аксенова А. Ю.², Жук А. С.³, Зотова И. В.⁴, Степченкова Е. И.⁵, Новицкий А. В.⁶, Грицаев С. В.⁶

ДРАЙВЕРНЫЕ СОМАТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», ²СПб Государственный университет, ³СПб Государственный университет, Университет ИТМО, СПб филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова, ⁴СПб Государственный университет, СПб филиал Института общей генетики им. Н.А. Вавилова, ⁵СПб Государственный университет, СПб филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова, ⁶СПб ГБУЗ «Городская больница № 15»

Введение. Одним из механизмов развития множественной миеломы (ММ) рассматривается клональная эволюция, в ходе которой происходит накопление новых мутаций с сопутствующим последовательным отбором субклонов, их экспансией и взаимной интерференцией. Динамика эволюции ММ зависит от частоты мутаций в клетках клона и клональной экспансии, которая опосредована драйверными мутациями. Доминантные клоны накапливают новые генетические изменения в дополнение к исходному мутационному фенотипу. Сложность этого процесса усугубляется эпигенетическими изменениями, которые, подобно изменениям в ДНК, могут давать либо преимущество в росте, либо быть выборочно нейтральными или вредными. Биологическая гетерогенность ММ может повышаться и под влиянием лечебных препаратов, которые могут модифицировать ДНК, влиять на процессы ее репарации и модулировать селективные условия, в которых происходит рост клеток ММ.

Цель работы. Изучить динамику накопления драйверных мутаций в дебюте ММ и процессе лечения больных для составления панели генов, при генетическом мониторинге

Материалы и методы. Исследованы образцы костного мозга (КМ) и периферической крови (ПК) 12 больных ММ. Плазматические клетки из КМ выделяли с помощью магнитных частиц, конъюгированных с антителами к маркеру CD138. Лимфоциты из ПК выделяли путем 3–5-кратной отмывки. Из плазматических клеток КМ и лимфоцитов ПК выделяли ДНК с последующим секвенированием на платформе NGS Illumina 4000 со средним покрытием 100 для экзонов и 30 для полных геномов. Для выявления соматических мутаций, возникших на разных этапах лечения (дебют,

после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), на +100 и/или на +180 дни), сравнивали геном клеток ММ с геномом нормальных клеток (лимфоцитов ПК) тех же больных. В дальнейший анализ были взяты мутации, присутствующие только в геноме ММ

Результаты и обсуждение. В общей сложности было выявлено 11 122 генетических изменений, таких как мутации, короткие инсерции и делеции, затрагивающие 5 000 генов. В 47 генах выявлены 84 мутации, которые общепризнаны как драйверные для ММ. Чаще всего мутации встречались в генах *KMT2C*, *IGLL5*, *BCL7A*, *KRAS*, *RBI*, *ZFHX3*, *DNMT3A*, *LRPIB*, *KLHL6*, *TET2*, *FAT4*, *BRAF*, *C8orf34*, *NFKBIA*, *ZFHX3-AS1*, *MAFB*. В дебюте заболевания были обнаружены мутации в генах *KMT2C*, *BRAF*, *DIS3*, *XBPI*, *NRAS* и *KRAS*, а также *IGLL5* и *DNMT3A*. Указанные мутации ассоциированы, в частности, с повышенной пролиферацией клеток, амплификацией и дупликацией длинного плеча 1-й хромосомы, повышенным мутагенезом, резистентностью к бортезомибу и, как следствие, с неблагоприятным прогнозом. В образцах, полученных по мере прогрессирования болезни и на фоне лечения, были найдены мутации в генах *ZFHX3* и *MAF*. Прогностическое значение указанных мутаций остается неопределенным, хотя не исключена сопряженность мутаций гена *MAF* с возникновением резистентности к ингибиторам протеасомы.

Заключение. Полученные данные подтверждают факт появления новых драйверных мутаций в процессе терапии больных ММ. На основании результатов пилотного исследования составлена панель из 10 генов, изучение которых будет осуществляться в дебюте заболевания и в процессе генетического мониторинга.

Кострома И. И.¹, Аксенова А. Ю.², Жук А. С.³, Зотова И. В.⁴, Степченкова Е. И.⁵, Новицкий А. В.⁶, Грицаев С. В.¹

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», ²СПб Государственный университет, ³СПб Государственный университет, Университет ИТМО, СПб филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова, ⁴СПб Государственный университет, СПб филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова, ⁵СПб Государственный университет, СПб филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова, ⁶СПб ГБУЗ «Городская больница № 15»

Введение. Алгоритм лечения множественной миеломы (ММ) предполагает последовательное назначение противомиеломных препаратов. В связи с этим оправданна предварительная оценка чувствительности миеломных клеток к лекарственным препаратам, что предполагает выявление генетических вариантов, ассоциированных с рефрактерностью.

Цель работы. Выявление наследственных и соматических однонуклеотидных замен, влияющих на чувствительность к лекарственным препаратам и эффективность лечения.

Материалы и методы. Исследованы образцы костного мозга (КМ) и периферической крови (ПК) 12 больных ММ. Плазматические клетки из КМ выделяли с помощью магнитных частиц, конъюгированных с антителами к маркеру CD138. Лимфоциты из ПК выделяли путем 3–5-кратной отмывки. Из плазматических клеток КМ и лимфоцитов ПК выделяли ДНК с последующим секвенированием на платформе NGS Illumina 4000 со средним покрытием 100 для экзонов и 30 для полных геномов.

Результаты и обсуждение. В геноме были обнаружены наследуемые однонуклеотидные замены, ассоциированные с ответом на лечение и чувствительностью к токсичному действию препаратов. Обнаружено 3384 варианта, из них для 234 ранее была показана связь с ответом на препараты для лечения ММ. Во всех образцах обнаружены множественные мутации в гене *ABCB1*, кодирующем белок из семейства ABC-транспортёров. Большая доля больных имела миссенс-мутацию rs2032582, варианты rs1045642 и rs1128503 в некодирующей области гена *ABCB1*. У 7 (58,3%) больных было выявлено несколько наследуемых однонуклеотидных замен, включая

однонуклеотидный полиморфизм rs4553808 в интроне гена *CTLA4* (генотип AG), мутацию rs833061 в регуляторной области гена *VEGFA* (генотип CT) и миссенс-мутацию rs1870377 в гене *KDR* (генотип AT). Последняя имела место еще у 5 больных, четверо из которых характеризовались также миссенс-мутацией rs2305948 в гене *KDR* (генотип CT). У больного с вариантом rs4553808 в интроне гена *CTLA4*, а также еще у 5 больных была найдена миссенс-мутация rs1870377 в гене *KDR* (генотип AT). Во всех случаях выявлены наследуемые мутации в гене *MGST3*, кодирующем микросомальную глутатион-S-трансферазу 3. Большая часть больных характеризовалась наследуемыми вариантами в гене *XPO1*. Также, у всех больных были найдены различные мутации в генах *PSMD1*, *PSMD2*, *PSMD6*, *PSMD12*, *PSMC1*, *PSMC6*. Анализ соматических мутаций выявил у 4 больных различные регуляторные варианты в генах *ATF4*, *IGF1*, *PSMD12*, *XBPI* и *NRAS*. У 9 больных выявлены 5 наследуемых вариантов (все в некодирующей области соответствующих генов), ассоциированных с эффектами лечения мелфаланом: rs3088442 (*SLC22A3*), rs967591 (*POLR1G*), rs2151280 (*CDKN2B-AS1*), rs4553808 (*CTLA4*) и rs4572514 (*PPP1R15L*). Чаще всего встречается вариант rs3088442 в гене *SLC22A3*: 5 больных.

Заключение. Полученные данные о широкой встречаемости у больных ММ генетических нарушений, которые могут быть ассоциированы с устойчивостью к лекарственным препаратам, стандартно применяющихся для лечения. Ряд таких нарушений может накапливаться в процессе лечения, что оправдывает целесообразность молекулярно-генетического обследования в дебюте заболевания и в процессе лечения.

Работа поддержана грантом РФФ 20-15-00081.

Костюк Д. Ю., Фидарова З. Т., Лучкин А. В., Котова Е. С., Соколов А. Н., Алешина О. А., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

МОДИФИКАЦИЯ ПРОТОКА ОЛЛ-2016 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА СО СМЕШАННЫМ ИММУНОФЕНОТИПОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Острый лейкоз со смешанным иммунофенотипом (ОЛСФ) встречается редко и составляет 2–5% от всех случаев ОЛ у взрослых больных. До настоящего времени не существует единого мнения о том, какие схемы терапии оптимально применять. Но точно известно, что необходимо выполнение алло-ТГСК у пациентов, достигших МОБ-негативной ремиссии, в первой ремиссии.

Цель работы. Продемонстрировать клинический случай успешного достижения МОБ-негативной ремиссии у пациента с острым лейкозом со смешанным иммунофенотипом.

Материалы и методы. Больному Г., 34 лет, в НМИЦ гематологии был установлен диагноз ОЛСФ (Т/миелоидный), ЕТР вариант, кариотип 46, XY, der(1), del(12). Нейролейкемия не выявлена. Больной был включен в протокол ОЛЛ-2016.

Результаты и обсуждение. С целью интенсификации к терапии был добавлен венетоклакс в дозировке 400 мг/сут с 1-го дня протокола. На 8 день терапии ввиду выявленного в миелограмме бластоэ,

выполнена смена преднизолона на дексаметазон. Восстановление показателей констатировано на 36 день. При контрольном обследовании МОБ (ОМЛ и Т-ОЛЛ) не выявлена. Была достигнута МОБ-негативная ремиссия заболевания. Однако перед II фазой индукции был выявлен инвазивный кандидоз с поражением печени, курс проводился на фоне противогрибковой терапии каспофунгином. Ввиду усугубления инфекционных осложнений на фоне глубокого миелотоксического агранулоцитоза, специфическая терапия была прервана на 59-й день курса. Перерыв составил 10 дней. Запланирована заготовка СКК от неродственного полностью совместимого донора с последующим проведением больному алло-ТГСК.

Заключение. Терапия по протоколу ОЛЛ-2016 в сочетании с венетоклаксом способствовала достижению МОБ-негативной ремиссии у пациента с острым лейкозом со смешанным иммунофенотипом уже после проведения I фазы индукции, однако сочеталась с высокой гематологической токсичностью.

Кохно А. В., Соколова М. А., Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Гилязитдинова Е. А., Колошейнова Т. И., Гармаш А. С., Новикова Д. В., Кузьмина Е. А.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕГИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА-2b У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Большинство исследований показали значительную эффективность интерферонов-альфа-2a/b у гематологических больных с наиболее частым применением при миелопролиферативных новообразованиях (МПН): эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ) и волосатоклеточном лейкозе (ВКЛ). Однако его использование остается ограниченным в клинической практике из-за развития токсичности у 15–25% у больных с МПН и около 5% больных с ВКЛ, а также потребности в частых подкожных инъекциях.

Цель работы. Проанализировать частоту нежелательных явлений, на ранних этапах лечения пегинтерфероном-альфа-2b у больных МПН и ВКЛ, а также оценить количественные изменения показателей периферической крови.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 10 больных, из них 9–МПН (2–ЭТ, 5–ИП, 2–ПМФ), 1–ВКЛ; 5 мужчин и 5 женщин. Медиана (Ме) возраста составила 36 лет (23–55) лет. 9 из 10 ранее получали циторедуктивную терапию (интерферон-альфа-2a/b, гидроксикарбамид) и ацетилсалициловую кислоту, 1–без лечения. Ме продолжительности предшествующей терапии составила 31 (1–87) месяц. Все больные имели различные гематологические ответы. Лабораторные показатели функции печени и почек находились в пределах нормы. Длительность периода наблюдения составил: от 2 до 17 (Ме=9) недель. Схема лечения. Пегинтерферона-альфа-2b назначали в дозе 0,5 мкг/кг, подкожно 1 раз в неделю – первое введение, второе и последующие введения по 1–1,5 мкг/кг подкожно. Токсичность оценивали в соответствии с критериями NCIC CTCAE (версия 4,0). Анализ безопасности проводили у всех больных с учетом всех нежелательных явлений за период наблюдения. Критерии включения/исключения представлены в таблице.

Результаты и обсуждение. Из 10 больных у 8 были отмечены не гематологические нежелательные явления. Наиболее частые: гриппоподобный синдром (гипертермия, астения, миалгии) отмечены у 7 (88%) больных и реакция в месте введения препарата у 1 (10%) больного. Для купирования гриппоподобного синдрома больные принимали парацетамол в дозе 500 мг в сутки, однократно. У 1 больного отмечалась выраженная токсичность (3–4 ст.) в виде лихорадки, миалгий, в связи с чем больной отказался от дальнейшей терапии. В других случаях токсичность не превышала 1–2 степень выраженности и не требовала отмены лечения. Другие нежелательные явления (психические нарушения, гепатотоксичность, изменения в гормональном статусе щитовидной железы) за период наблюдения не выявлены. Гематологические нежелательные явления (лейкопения, тромбоцитопения) не выявлялись. У 6 больных из 9 через 14–45 (Ме=42) дней отмечено снижение количества тромбоцитов с 456 (51–1006) до 316 (156–682) $\times 10^9/\text{л}$; показатели Нв, НСТ, WBC оставались в пределах нормальных значений. У 1 пациента с ВКЛ с исходной тромбоцитопенией ($51 \times 10^9/\text{л}$) и анемией (86 г/л) отмечено восстановление показателей до субнормальных значений.

Заключение. Пегинтерферон-альфа-2b обладает хорошей переносимостью и минимальной токсичностью. Небольшая группа пациентов и короткий период наблюдения не позволяют оценить в полном объеме эффективность данной терапии. Удобство введения 1 раз в неделю позволит использовать пегинтерферон-альфа-2b в лечении больных с МПН и ВКЛ.

Таблица

Критерии включения: возраст от 18 до 60 лет, соответствие диагностическим критериям ВОЗ 2016 г.
Критерии исключения: беременность, отягощенный аллергоанамнез, иные злокачественные новообразования, аутоиммунный гепатит, декомпенсированный цирроз печени, психические заболевания, тяжелая ишемическая болезнь сердца (3–4 степень по NYHA), патология щитовидной железы; лейкопения $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$ для больных с МПН.

Кохно А. В., Соколова М. А., Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Гилязитдинова Е. А., Колошейнова Т. И., Ковригина А. М., Двирных В. Н., Треглазова С. А., Моисеева Т. Н.

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ С Rh-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Rh-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН): истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ) — распространены

среди старшей возрастной группы (от 60 лет и более) и редко встречаются в молодой популяции больных. Особенности клинико-гематологической картины, частоты сосудистых осложнений, мутационного

статуса и ответа на терапию исследованы недостаточны и описаны на небольших группах.

Цель работы. Представить клинические характеристики, частоту сосудистых осложнений и «драйверных» мутаций, эффективность проводимой терапии у молодых больных с МПН в возрасте до 21 года.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 63 пациента с МПН, распределение по диагнозам было следующее: ЭТ — 35 (55,6%), ИП — 17 (27,0%) ПМФ — 8 (12,6%), МПН неклассифицируемое — 2 (3,2%), МПН с эозинофилией — 1 (1,6%). Медиана (Ме) возраста на момент верификации диагноза составила 18 лет (6–21), до 18 лет МПН установлен у 28 (43,5%) больных. В группе ЭТ преобладали женщины — 66%; гендерных различий среди больных ИП и ПМФ не отмечено. Медиана периода наблюдения 50 (1–210) мес.

Результаты и обсуждение. Клинические проявления не отличались от взрослой популяции с МПН, и в ~30% случаев не сопровождалось какими-либо симптомами. Ме количества лейкоцитов была при ЭТ — $10,0 (6,2–21,0) \times 10^9/\text{л}$, ИП — $10,0 (7,0–15,0) \times 10^9/\text{л}$ и ПМФ — $9,7 (8,3–13,6) \times 10^9/\text{л}$. Ме гемоглобина и эритроцитов была выше при ИП — $151 (129–187) \text{ г/л}$ и $5,6 (5,0–7,0) \times 10^{12}/\text{л}$, соответственно. Наибольшее количество тромбоцитов было выявлено у больных с ЭТ $437–3434 (\text{Ме } 1023) \times 10^9/\text{л}$. *Jak2V617F* была обнаружена у 11 (31,4%) больных ЭТ, у 16 (94,1%) — ИП и у 4 (50,0%) — ПМФ. CALR и MPL были выявлены при ЭТ и ПМФ в 38,5% (10 из 26) и 25,0% (2 из 8) случаев, соответственно, MPL только

в одном случае ЭТ; 7 (29,2%) случаев ЭТ и 2 (25,0%) — ПМФ были трижды негативными. Тромбозы состоялись у 4 (6,4%), из них 2 у больных ЭТ и 2 — ПМФ; в случаях ИП тромботических событий не наблюдалось. В 7 случаях: у 5 с ЭТ (14,3%) и у 2 с ИП (11,8%) имела место кровоточивость. Гидроксикарбамид получали больные с ПМФ 3 (37,5%); руксолитиниб — 2 (11,8%) с ИП при резистентности к предыдущей терапии. Предпочтение при выборе терапии отдавали препаратам интерферона-альфа-2a/b: при ЭТ — 24 (68,6%), ИП — 8 (47,1%) и ПМФ — 2 (25,0%). Положительный ответ на интерферонотерапию составил: ПМФ — 50% ($n=1$), ИП — 87,5% ($n=7$), ЭТ — 91,7% ($n=22$). Частота побочных явлений не отличалась от взрослых, преимущественно преобладали гриппоподобные симптомы у 11 из 35 (31,4%) и нарушения в психоэмоциональной сфере у 6 из 35 (17,1%), не требующие отмены препарата. При непереносимости/резистентности того или иного препарата, лечение продолжали гидроксикарбамидом, анагрелидом, интерфероном или руксолитинибом. Всего 5 (7,9%) больных оставались под наблюдением без специфической терапии.

Заключение. Таким образом, частота обнаружения «драйверных» мутаций и тромботических осложнений у больных МПН в возрасте до 21 года ниже, чем у взрослых, а эффективность интерферонотерапии достигает 80–90%. Верификация МПН в возрасте до 21 года крайне редкое событие и требует дальнейшего пристального внимания к этой когорте пациентов.

Кохно А. В., Блудова А. Е., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Двирник В. Н., Обухова Т. Н., Чабая Ю. А.,
Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЗКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИМ ПРАЙМИНГОМ У БОЛЬНЫХ С МДС С ИЗБЫТКОМ БЛАСТОВ (МДС-ИБ) И ОМЛ С ИЗМЕНЕНИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С МИЕЛОДИСПЛАЗИЕЙ (ОМЛ-МД)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Частота достижения полных ремиссий у пациентов МДС при проведении гипометилирующей терапии в монорежимах (азациитидин, децитабин) не превышает 25–30%. С целью интенсификации эффекта от терапии в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2016 года проводят курсы Aza-Ida-Ara-C, Dac-Ida-Ara-C.

Цель работы. Изучить эффективность Aza-Ida-Ara-C и Dac-Ida-Ara-C у больных МДС-ИБ и ОМЛ-МД.

Материалы и методы. За период с февраля 2016 по апрель 2022 года в ФГБУ НМИЦ гематологии терапия по программам Aza-Ida-Ara-C и Dac-Ida-Ara-C была проведена 40 пациентам МДС-ИБ и ОМЛ-МД, из них мужчин было 22, женщин — 18, в возрасте 19–85 (Ме 54) лет. Диагноз МДС-ИБ на начало курса был верифицирован у 12 и ОМЛ-МД у 28 больных, из них с предшествующей историей МДС было 20. У 19 (47,5%) пациентов выявлялись цитогенетические аномалии из группы плохого и очень плохого цитогенетического риска. Предшествующая терапия гипометилирующими препаратами в монорежиме проводилась 7 (17,5%) из 40 пациентов. Курс

Dac-Ida-Ara-C (децитабин $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ — 1–3 дни, цитарабин $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ — 4–17 дни, идарубицин $3 \text{ мг}/\text{м}^2$ — 4–10 дни) был проведен 15 больным, Aza-Ida-Ara-C (азациитидин $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ — 13 дни, цитарабин $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день — 4–17 дни, идарубицин $3 \text{ мг}/\text{м}^2$ — 4–10 дни) — 25. Эффект оценивали после 2 индукционных курсов.

Результаты и обсуждение. Первый индукционный курс был проведен 40 больным, частота достижения общего ответа (полная ремиссия — ПР, частичная ремиссия — ЧР, костномозговая ремиссия КМР) составила 52,5% ($n=21$), а ПР — 27,5% ($n=11$). Частота летальных исходов от инфекционных осложнений составила 5% ($n=2$), прогрессия в ОМЛ диагностирована у 2 (5%). С учетом резистентного течения и/или наличия тяжелых инфекционных осложнений 9 (22,5%) больных были переведены на другую линию терапии. Второй индукционный курс был проведен 27 больным, частота достижения общего ответа (ПР, ЧР, КМР) составила 78% ($n=21$), из них ПР — 59% ($n=16$). Продолжительность ПР была 2–12 (Ме 3,4) мес. Ме общей выживаемости (ОВ) на терапии Aza/Dac-Ida-Ara-C достигла 8,8 мес

Рисунок 1. Общая выживаемость в зависимости от группы цитогенетического риска ($p=0,06$).

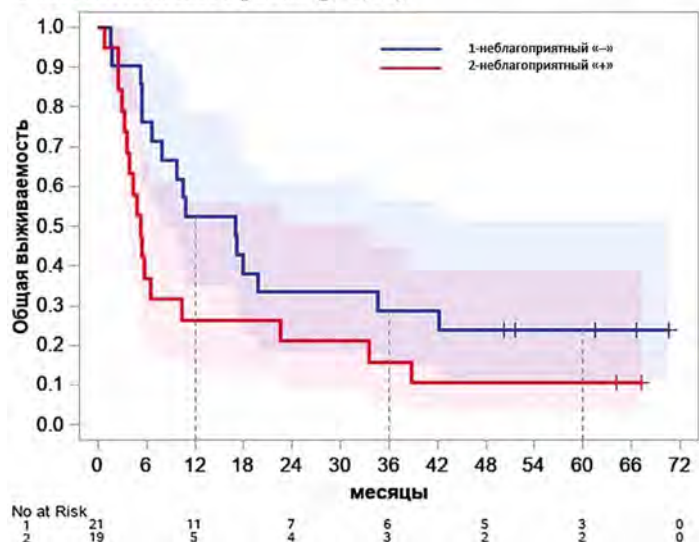
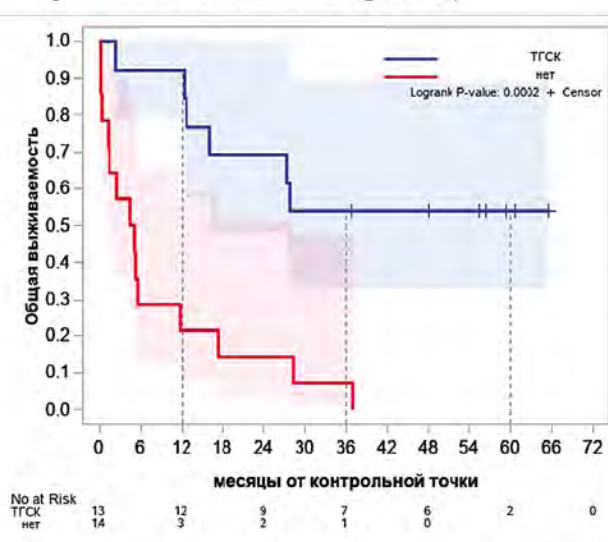


Рисунок 2. Land-mark анализ общей выживаемости больных на поддерживающей ХТ vs алло-ТГСК ($p=0,0002$)



Крайzman А. А., Арутюнян Н. К., Соловьев М. В., Менделеева Л. П.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТКИ С AL-АМИЛОИДОЗОМ ПОЧЕК И КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Этиологическим фактором AL-амилоидоза является патологический клон плазматических клеток, продуцирующих аномальную свободную легкую цепь (СЛЦ) моноклонального иммуноглобулина. Лечение больных AL-амилоидозом направлено на подавление aberrантных плазматических клеток, и включает применение как таргетных препаратов, так и высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Цель работы. Продемонстрировать эффективность высокодозной мелфалана с последующей ауто-ТГСК у больной AL-амилоидозом в первой и во второй ремиссии заболевания.

Материалы и методы. У женщины 52 лет в 2007 г. выявлен нефротический синдром. По данным гистологического исследования биоптата почки диагностирован фокально-сегментарный гломерулосклероз. Проводилась терапия преднизолоном, циклофосфамидом, циклоспорином с кратковременным эффектом. Летом 2009 г. выполнена повторная биопсия почки, при гистологическом исследовании в 2 клубочках участки капиллярных петель с утолщенными стенками, где при окраске Конго красным позитивное окрашивание. При иммунохимическом анализе следовая секреция и экскреция белка ВЖЛ. В миелограмме 1,5% плазматических клеток. Установлен диагноз AL-амилоидоз почек.

Результаты и обсуждение. Пациентка обратилась в НМИЦ гематологии, при окраске трепанобиоптата Конго красным получен положительный результат. В ноябре 2009 г. выполнена мобилизация СКК, заготовлено $7,23 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺ клеток. 25.01.2010 выполнена ауто-ТГСК

(Mel 140 мг/м²). В феврале 2010 г. констатирована полная гематологическая ремиссия. В течение года нефротический синдром регрессировал. Ремиссия сохранялась в течение 8 лет после ауто-ТГСК. В сентябре 2017 г. выявлено повышение концентрации СЛЦ-λ до 49 мг/л, λ/κ=5,77, суточная протеинурия 2,24 г/сутки, в трепанобиоптате интерстициально рассеяны зрелые плазматические клетки, при окраске Конго красным конгофильные депозиты. В связи с увеличением суточной протеинурии до 7,83 г/сут, в мае 2018 г. начата специфическая терапия. Проведено 6 реиндукционных курсов по схеме VMP, достигнута полная строгая гематологическая ремиссия (СЛЦ в норме, белок ВЖ не выявлен, МОБ не выявлялась), частичный органный ответ (снижение суточной протеинурии более чем на 50%). Учитывая длительную ремиссию после I ауто-ТГСК, возраст, сохраненный соматический статус, в тактику дальнейшего лечения было решено включить повторную трансплантацию аутологичных СКК. В мае 2019 г. выполнена мобилизация СКК, заготовлено $2,5 \times 10^6/\text{кг}$, 28.05.2019 выполнена повторная ауто-ТГСК (Mel 140 мг/м²), достигнут полный органный ответ (в моче следы альбумина). Ремиссия основного заболевания после повторной ауто-ТГСК сохраняется в течение 4,5 года.

Заключение. Наше наблюдение подтверждает возможность достижения продолжительной (8-летней) ремиссии AL-амилоидоза, достигнутой в результате выполнения ауто-ТГСК. Кроме того, показана возможность успешной повторной ауто-ТГСК, проведенной по поводу позднего рецидива заболевания. В представленном клиническом случае пациентка находится под нашим наблюдением в течение 14 лет, 12,5 из них в ремиссии заболевания, сохраняя высокое качество жизни.

Крайzman А. А., Соловьева М. В., Соловьев М. В., Менделеева Л. П.

ДЛИТЕЛЬНЫЕ РЕМИССИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. «Золотым стандартом» лечения молодых больных множественной миеломой (ММ) является выполнение высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), что позволяет привнести дополнительный противоопухолевый эффект и значимо увеличить период ремиссии заболевания.

Цель работы. Продемонстрировать эффективность высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК у больных множественной миеломой на примере группы пациентов с длительностью ремиссии более 10 лет после аутотрансплантации.

Материалы и методы. Под активным наблюдением нашего отделения находятся 23 пациента в полной ремиссии (ПР) или очень хорошей частичной ремиссии заболевания (ОХЧР), которым трансплантация аутологичных ГСК была выполнена в период с 2002 по 2014 год. Среди них 16 женщин и 7 мужчин в возрасте от 33 до 68 лет на момент выполнения аутотрансплантации (медиана 50 лет). 4 пациентам была установлена IIA стадия по Durie-Salmon, у остальных 19 больных диагностирована III стадия по Durie-Salmon, причем у 6 пациентов дебют ММ протекал с почечной недостаточностью, в одном случае с потребностью в гемодиализе. У 14 больных на этапе индукционной терапии использовался бортезомиб, у 3 — комбинация курсов VAD + EDAP, у 2 больных — сочетание VAD и бортезомиба, в остальных случаях для достижения ремиссии заболевания потребовалось подключение

иммуномодуляторов. В 1 случае наблюдалась рефрактерная форма заболевания, тактика лечения включала платина-содержащие курсы и локальную лучевую терапию на область плазмцитомы. 65,2% пациентов после индукции достигли ПР заболевания, 17,4% — ОХЧР и еще 17,4% — частичной ремиссии (ЧР) ММ.

Результаты и обсуждение. В подавляющем большинстве случаев (78%) была выполнена tandemная трансплантация аутологичных ГСК. В результате высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК у 22 из 23 пациентов достигнута или сохранялась ПР, у 1 больного ОХЧР. Стоит отметить, что одному пациенту ауто-ТГСК выполнялась на фоне программного гемодиализа, который удалось отменить после аутотрансплантации в связи с улучшением функционального состояния почек. 17 больным после трансплантации проводилась поддерживающая терапия: в 12 случаях бортезомибом, в 5 — интерфероном. До настоящего времени все пациенты находятся в ремиссии заболевания: 22 в ПР и 1 в ОХЧР. Медиана длительности ремиссии — 143 месяца (11,9 лет). Максимальный срок наблюдения за больной, находящейся в ПР заболевания составляет 21 год.

Заключение. Включение высокодозного мелфалана с последующей трансплантацией аутологичных ГСК в тактику терапии множественной миеломы обеспечивает не только достижение глубокого противоопухолевого ответа, но и сохранить его в течение длительного времени.

Крылова А. Ю., Тихомиров Д. С., Игнатова Е. Н., Солдатова А. А., Мисько О. Н., Туполева Т. А.

МАРКЕРЫ HBV И HCV У ПАЦИЕНТОВ В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пациенты с гемобластомами относятся к группе повышенного риска инфицирования/реактивации гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ), в том числе на фоне трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Цель работы. Оценить частоту выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций у пациентов с гемобластомами в течение первого года после ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 227 пациентов с гемобластомами, которым за период 2020–2022 гг. выполнена ТГСК. Пациенты тестировались на маркеры ГТИ, а именно вирусов гепатитов В и С (маркеры инфицирования: а-HCV, а-HBc; маркеры острой фазы инфекции: HBsAg, ДНК HBV, РНК HCV). Оценена частота выявления маркеров ГТИ до ТГСК и кумулятивная частота их выявления в течение 12 месяцев после ТГСК. В случае если пациенту проводилось несколько трансплантаций, в исследование включали данные последней ТГСК.

Результаты и обсуждение. До ТГСК маркеры ГТИ выявлены у 44 (19,3%) пациентов. При этом в 9 случаях до ТГСК были обнаружены маркеры острой фазы инфекции. Этим пациентам была проведена специфическая противовирусная терапия и после этого выполнена ТГСК. Маркеры латентной инфекции до ТГСК выявлены в 35 случаях. Кумулятивная частота выявления маркеров ГТИ за 12 месяцев после ТГСК составила 26,8% (61 пациент). При этом маркеры острой фазы инфекции обнаружены в 8 случаях, а в 54 — маркеры латентной инфекции. У 28 (12,3%) пациентов в течение 12 месяцев после ТГСК маркеры ГТИ были выявлены впервые. Из них у 3 пациентов зафиксировано появление маркеров острой фазы инфекции: в одном случае РНК вируса гепатита С, во втором — ДНК вируса гепатита В, а в третьем случае — HBsAg. В остальных 25 случаях обнаружены маркеры латентной инфекции: в 1 случае — а-HCV, 23 случая — а-HBc,

и в 1 случае зафиксировано одновременное выявление антител к обоим вирусам (а-HCV, а-HBc, а-HBe). Из 23 случаев выявления а-HBc, у 9 пациентов данный маркер был подтвержден наличием других маркеров вируса гепатита В. У 14 пациентов верифицировать наличие а-HBc выявлением других маркеров не представлялось возможным.

Заключение. У пациентов, включенных в исследование, частота выявления маркеров ГТИ выросла с 19,3% до 26,8%. У 28 (12,3%) пациентов за 12 месяцев после ТГСК маркеры ГТИ были обнаружены впервые. Из них у 3 пациентов зафиксировано появление маркеров острой фазы инфекции: в одном случае РНК вируса гепатита С, во втором — ДНК вируса гепатита В, а в третьем случае — HBsAg.

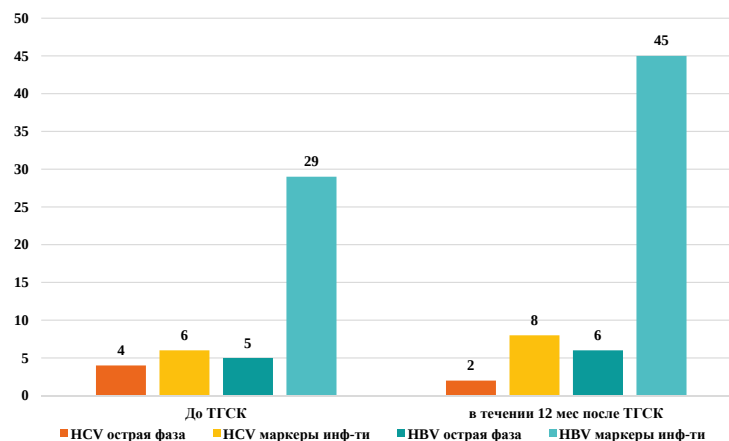


Рис. Маркеры инфицирования и острой фазы HBV- и HCV-инфекции у пациентов до ТГСК и кумулятивно в течение 12 месяцев

Кузема Е. С., Малюшкина Е. С., Капорская Т. С., Петрова Л. М., Романова Е. В., Лыскова В. А., Кустанович М. А., Грекина М. И., Лужнова Н. Н., Ребриков А. Н., Шнайдер А. А., Алексеенко Д. И.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАРАТУМУАБА В ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ ПЕРЕД АУТО-ТГСК

ГБУЗ «Ордена «Знак Почета» Областная клиническая больница»

Введение. Даратумумаб является человеческим IgG — моноклональным антителом, специфичным к CD38, трансмембранному гликопротеиду, широко экспрессируемому плазматическими клеткам. На сегодняшний день даратумумаб широко применяется у больных с множественной миеломой, в том числе в составе индукционной химиотерапии.

Цель работы. Продемонстрировать эффективность применения даратумумаба в составе индукционной терапии перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. Проанализированы 7 клинических случаев терапии пациентов гематологического отделения ГБУЗ «Ордена «Знак Почета» ИОКБ» с множественной миеломой, в индукционной терапии у которых был использован даратумумаб с целью увеличения глубины ответа перед проведением трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток.

Результаты и обсуждение. У 7-х пациентов с впервые выявленной множественной миеломой, рассматриваемых в дебюте заболевания в качестве кандидатов на высокодозную консолидацию и трансплантацию аутологичных стволовых кроветворных клеток, была начата индукционная химиотерапии по схеме VCD. Среди анализируемых клинических случаев 2 пациентов женского пола, 5 пациентов мужского пола. Медиана возраста 59 лет. После 3–5

курсов индукционной химиотерапии по схеме «VCD» при рестадировании (критерии IMWG) были получены следующие результаты — у 1 пациента достигнут частичный ответ, у 3 пациентов — стабилизация, у 3 пациентов констатирована прогрессия заболевания (был выявлен рост М-градиента в крови, моче, появление новых очагов остеодеструкций, увеличение количества плазматических клеток в костном мозге). Всем 7 пациентам была проведена смена химиотерапии на даратумумаб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном «Dara-Rd», проведено 1–2 цикла. При рестадировании был получен полный ответ у 3 пациентов, ЧО (частичный ответ) достигнут у 4 пациентов, что позволило успешно провести в дальнейшем этап мобилизации стволовых кроветворных клеток и трансплантацию аутологичных стволовых гемопоэтических клеток всем 7 пациентам.

Заключение. Получение максимально глубокого ответа является важной задачей индукционной терапии при множественной миеломе. На сегодняшний день даратумумаб стал неотъемлемым компонентом терапии пациентов с множественной миеломой. Включение даратумумаба в схемы индукционной терапии позволяет достичь более глубокого ответа, что прямо влияет на успех проведения дальнейших этапов — высокодозной терапии, включающей трансплантацию аутологичных стволовых кроветворных клеток.

Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Довыденко М. В., Королева О. М., Покровская О. С., Конова З. В., Миронова Д. А., Карасева Л. А., Судариков А. Б., Хамаганова Е.Г., Паровичникова Е. Н.

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — заболевание, при котором в качестве первой линии терапии применяют ингибиторы тирозинкиназ (ИТК), однако у пациентов, резистентных

к двум и более линиям ИТК, во второй хронической фазе заболевания/ фазе акселерации в качестве этапа терапии необходимо выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК).

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

Материалы и методы. Нами было проанализированы результаты лечения 33 пациентов с ХМЛ, которым в период с февраля 2012 г. по август 2023 г. были выполнены алло-ТГСК. Показаниями к алло-ТГСК были: у 15 пациентов неэффективность (*n*=9) или непереносимость ИТК (*n*=6), фаза акселерации (ФА) или бластный криз (БК) у 18 пациентов (в дебюте у 8 больных, в процессе лечения у 10). У 7 из 33 больных была выявлена мутация *T315I*. Все пациенты с БК получали ИТК в сочетании с цитостатической терапией, была достигнута хроническая фаза (ХФ). Медиана возраста всех больных составила 41 год (20–59), мужчин — 22, женщин — 11. Медиана линий ИТК до алло-ТГСК составила 2 (1–7), 3 и более линии ИТК получило 16 пациентов. Медиана времени от даты диагноза до проведения алло-ТГСК составила 21 месяц (4–131 мес). Характеристика больных представлена в таблице 1.

Результаты и обсуждение. При оценке общей и безрецидивной выживаемости больных с ХМЛ после алло-ТГСК получены схожие результаты в обеих группах (рис 1а, рис 1б), однако при детальном изучении причин летальных исходов после алло-ТГСК (табл. 2) показано, что в группе неэффективности/непереносимости ИТК отмечается высокая летальность, связанная с ТГСК 26,7% против 5,5% в группе ФА/БК, в то время как в группе ФА/БК за счет рецидивов заболевания погибло 5 (27,7%) пациентов против 0 в группе неэффективности/непереносимости ИТК.

Заключение. При оценке эффективности алло-ТГСК в группе неэффективности/непереносимости снижение ОВ и БРВ связано с высокой летальностью обусловленной алло-ТГСК 26,7%, а в группе ФА/БК — за счет летальности, связанной с рецидивом заболевания. Обнаружение химерного транскрипта BCR/ABL более 0,01% в ранние сроки после алло-ТГСК в группе ФА/БК может быть предиктором развития клинко-гематологического рецидива заболевания.

Таблица 1. Характеристика больных

		Неэффективность/непереносимость (<i>n</i> =15)	ФА/БК (<i>n</i> =18)
Медиана времени от диагноза до ТГСК, мес		36 (8–131)	15 (4–118)
Медиана возраста, лет		43 (30–59)	36 (20–57)
Мутация T315I		2 (13,3%)	3 (16,7%)
Медиана линий ИТК до алло-ТГСК		3 (1–7)	2 (1–5)
Трансплантат	СКК	10	13
	КМ	5	5
Вид ТГСК	Родственная	7	8
	Неродственная	4	7
	Гаплоидентичная	4	3

Таблица 2. События после алло-ТГСК

	Неэффективность/непереносимость (<i>n</i> =15)	ФА/БК (<i>n</i> =18)	<i>p</i>
Смерть после алло-ТГСК	5 (33,3%)	7 (38,9%)	1,0
Летальность, связанная с ТГСК	4 (26,7%)	1 (5,5%)	0,152
Летальность, связанная с рецидивом	0	5 (27,7%)	0,0488
Несостоятельность/отторжение	4 (26,7%)	5 (27,7%)	1,0
Получали ИТК после алло-ТГСК	6 (40%)	17 (94,4%)	0,0015
oРТПХ	3 (20%)	3 (16,7%)	1,0
xpРТПХ*	6 (40%)	9 (50%)	0,729
Детекция химерного транскрипта BCR/ABL более 0,01% в ранние сроки после алло-ТГСК	8 (53,3%)	10 (55,5%)	1,0

* Все пациенты прожили более 100 дней после алло-ТГСК.

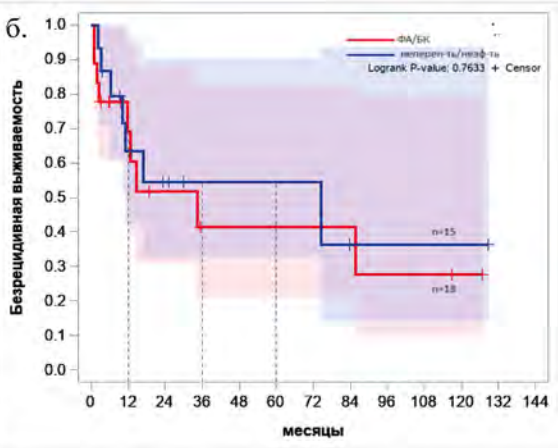
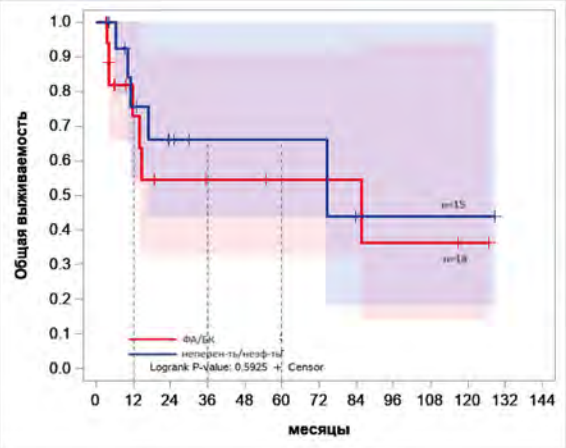


Рис. ОВ (а) и БРВ (б) у пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК

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

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОНОРОВ РЕГИСТРА ИЗ ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Известно, что генетическое разнообразие регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток необходимо для повышения шансов успешного подбора донора пациентам, нуждающимся в трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. В регистре «НМИЦ гематологии» доноры из Ярославской области занимают четвертое место по численности среди всех протипированных доноров. Ярославская область расположена в центре европейской части России, и большая часть населения области представлена русскими (96%).

Цель работы. Оценить иммуногенетический профиль и разнообразие HLA-гаплотипов доноров из Ярославской области.

Материалы и методы. В качестве исследуемого материала использовалась ДНК, полученная из замороженных образцов цельной донорской крови (527 образцов). ДНК выделяли наборами QIASymphony DNA Mini Kit (Qiagen) с использованием станции QIASymphony. Типирование образцов проводили коммерческими наборами для NGS — AllType FASTplex (One Lambda), Parallele (Парсек), NGSgoMX6-1 (GenDx) на секвенаторе MiSeq. Все 527 образцов типировались по локусам HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, общие данные были приведены до второго поля. Статистический анализ программа Arlequin. Оценка гаплотипов и их частот — алгоритм максимизации ожидания (ЕМ) с неизвестной гаметной фазой.

Результаты и обсуждение. В результате типирования доноров Ярославской области были определены следующие аллели: в локусе А — 32 аллеля, из них наиболее частотные А*02:01 (26,8%), А*03:01 (16,5%), А*01:01 (13,6%), А*24:02 (10,4%). В локусе В — 53 аллеля, наиболее частотные В*07:02 (14,5%), В*35:01 (7,8%), В*08:01 (6,8%), В*18:01 (6,8%). В локусе С — 31 аллель, самые частотные С*07:02 (15,7%), С*04:01 (14,1%), С*07:01 (11,2%), С*06:02 (10,9%). В локусе DRB1 было выявлено 37 аллелей, из них самые частотные DRB1*15:01 (15,9%), DRB1*07:01 (15,1%), DRB1*01:01 (12,9%), В локусе DQB1 — 17 аллелей, наиболее частотные DQB1*03:01 (17,2%), DQB1*06:02 (15,1%), DQB1*05:01 (13,8%), DQB1*02:02 (10,9%). Кроме того, среди доноров Ярославской области были выявлены аллели, которые редко встречаются в популяциях русских — А*02:228, В*15:24, В*44:321 (входит в В*44:02Р), В*44:329, В*57:41, С*03:113, С*07:126, DRB1*14:12, DRB1*15:40. Отклонений от равновесия Харди — Вайнберга не было обнаружено в исследуемых локусах, за исключением HLA-B, что может быть связано с 4 определенными в данном локусе редкими аллелями. С помощью алгоритма максимизации ожидания был выявлен 551 пяти-локусный HLA-гаплотип из 10739 возможных вариантов, из них 11 гаплотипов встречались с частотой более 1% (таблица). Наиболее частотными гаплотипами оказались А*01:01В*08:01-С*07:01-DRB1*03:01- DQB1*02:01 (4%), А*03:01-В*07:02-С*07:02-DRB1*15:01DQB1*06:02 (3,6%) и А*03:01-В*35:01-С*04:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01 (3,2%). Данные гаплотипы

широко распространены, как среди основных российских популяций, так и среди жителей большинства европейских стран.

Заключение. Таким образом, иммуногенетический профиль популяции Ярославской области отличается достаточным разнообразием выявленных аллелей, в том числе наличием редких вариантов, а по частотам встречаемости основных гаплотипов имеет много общих черт с донорами регистра из Нижегородской и Московской областей.

Таблица. Частоты пятилокусных гаплотипов среди доноров Ярославской области, n=527

	Гаплотип	Частота в %
1	A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01	4,0482
2	A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02	3,5628
3	A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01	3,2273
4	A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	2,3302
5	A*02:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02	2,2652
6	A*25:01-B*18:01-C*12:03-DRB1*15:01-DQB1*06:02	1,7254
7	A*01:01-B*57:01-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*03:03	1,6271
8	A*30:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	1,4231
9	A*02:01-B*41:02-C*17:03-DRB1*13:03-DQB1*03:01	1,2262
10	A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*01:01-DQB1*05:01	1,1611
11	A*23:01-B*44:03-C*04:01-DRB1*07:01-DQB1*02:02	1,1376
12	A*02:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01	0,9572

Кузьмич Е. В., Павлова И. Е., Кострома И. И., Грицаев С. В.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНТИ-HLA АНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ПОЛУЧИВШИХ ТЕРАПИЮ С ПРИМЕНЕНИЕМ БОРТЕЗОМИБА

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является терапевтической опцией для пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ) в возрасте до 70 лет без сопутствующих заболеваний. В ранний посттрансплантационный период у ряда пациентов возникает потребность в трансфузиях компонентов крови. Эффективность трансфузий зависит от различных факторов, в том числе от наличия у пациента предрасполагающих анти-HLA антител.

Цель работы. Определение распространенности анти-HLA антител у больных ММ, получивших терапию с применением бортезомиба.

Материалы и методы. В исследование включены 42 пациента с диагнозом ММ, наблюдавшихся в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в период 2016–2023 гг. Медиана возраста обследованных больных составила 55 лет. Распределение по гендерному признаку: 19 мужчин и 23 женщины. Медиана времени от постановки диагноза до определения анти-HLA антител составила 10 месяцев, в этот период все пациенты получали терапию с применением бортезомиба. Детекция предрасполагающих анти-HLA антител в образцах сыворотки крови осуществлялась до начала режима кондиционирования перед ауто-ТГСК. Для определения анти-HLA антител использовались наборы LIFECODES LifeScreen Deluxe (Immucor Transplant Diagnostics, США) и мультипараметрический анализатор Luminex 200 (Luminex Corporation, США). Результат оценивался как положительный при средней интенсивности флуоресценции (MFI — mean fluorescence intensity) более 500 единиц.

Результаты и обсуждение. Согласно анамнезу, аллосенсибилизирующие события отмечались только у женщин. Трансфузии

компонентов крови перенесли 30,4% женщин (7 человек). Беременности в анамнезе имели 91,3% женщин (21 человек). В 13 случаях имели место 1–2 беременности, в 8 случаях — 3 и более беременностей. Все женщины, перенесшие трансфузии компонентов крови, имели беременности (от 2 до 5). Антитела к HLA-антигенам класса I обнаружены у двух пациенток, антитела к HLA-антигенам класса II установлены у одной пациентки. Согласно данным анамнеза, наличие анти-HLA-антител у обследованных женщин являлось следствием беременности. Установленная степень сенсибилизации характеризовалась как средняя (MFI в пределах 500–3000). После выполнения ауто-ТГСК восстановление лейкоцитов у пациенток с HLA-сенсибилизацией было констатировано на Д+10, Д+12, Д+12, тромбоцитов — на Д+12, Д+14, Д+15. В ранний посттрансплантационный период одной из трех HLA-сенсибилизированных пациенток были выполнены трансфузии концентрата тромбоцитов (2 дозы) и эритроцитарной взвеси (1 доза), второй пациентке — трансфузии концентрата тромбоцитов (3 дозы), третьей пациентке переливание компонентов крови не потребовалось. Повторное обследование, выполненное на 21 день после проведения ауто-ТГСК, не выявило изменение уровня анти-HLA антител у данных пациенток.

Заключение. Частота выявления антител к HLA-антигенам у больных множественной миеломой, получивших терапию с применением бортезомиба, составила 7,1%. Частота выявления антител к HLA-антигенам класса I и II у пациентов обследованной когорты не имела значимых различий (4,8% против 2,4%, $p=0,6$).

Кумукова И. Б.

МАЛООБЪЕМНЫЙ МЕТОД ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ

НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, ММКЦ «Коммунарка»

Введение. Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) — эмпирически разработанный иммуномодулирующий метод аутологичной клеточной терапии. За почти 40 лет ЭКФ доказал свою эффективность в лечении кожной Т-клеточной лимфомы и ряда иммуноопосредованных заболеваний, включая острую и хроническую болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ). Классический метод ЭКФ включает в себя обязательный этап — лейкоферез, для получения фракции мо-

нонуклеарных клеток. Однако возможность применения лейкофереза в клинической практике ограничена требованиями к соматическому статусу больного, сосудистому доступу, необходимости использования дорогостоящего оборудования и расходных материалов.

Цель работы. Представить результаты клинического применения нового метода ЭКФ малообъемный ЭКФ (мо-ЭКФ), не требующего выполнения лейкофереза. Метод запатентован и зарегистрирован

в Государственном реестре изобретений РФ (номер патента № 2791659). В тезисе представлено описание клинических случаев тяжелой рефрактерной БТПХ, получавших терапию методом мо-ЭКФ.

Материалы и методы. Выполняется эксфузия 20–30 мл цельной крови пациента в резервуар с антикоагулянтом (5–6 мл АСД-А). Полученную цельную кровь вводят в контейнер для фотообработки (Masopharma, Франция) и добавляют стерильный 0,9% раствор хлорида натрия до достижения показателей клеточного продукта, удовлетворяющего требованиям УФ-облучения: объем не менее 100 мл, но не более 300 мл, гематокрит не более 3%. Также в контейнер с подготовленным клеточным продуктом вводится фотосенсибилизатор — 8-метоксипсорален (Metoxsalene S.A.L.F, Италия), из расчета 0,20–0,22 мг на 1 мл клеточного продукта и проводится облучение клеточного продукта ультрафиолетом спектра А на аппарате MasoGenic G2 (Masopharma, Франция) в дозе 2 Дж/см². После фотообработки клеточный продукт вводят пациенту внутривенно капельно.

Результаты и обсуждение. Пациенты с рефрактерной к иммуносупрессивной терапии острой БТПХ 4 стадии и противопоказаниями

к лейкоферезу получали терапию методом мо-ЭКФ. Средний объем эксфузии составил 23,3 мл, финальный объем клеточного продукта — 300 мл. Состав клеточного продукта: содержание лейкоцитов 83×10^6 , доля мононуклеарных клеток — 43%, гематокрит 2,2%. Средняя продолжительность курса составила 48 недель, среднее количество процедур — 44. Пациенты полностью излечились от проявлений БТПХ, одному из пациентов удалось полностью отменить иммуносупрессивную терапию к концу курса мо-ЭКФ.

Заключение. Метод мо-ЭКФ позволил достичь эффекта классической экстракорпоральной фотохимиотерапии у пациентов с рефрактерным течением БТПХ, за счет модификации иммунного ответа без применения сложной процедуры афереза. Мы планируем продолжать исследование и применение метода в клинической практике и, в перспективе, мо-ЭКФ может стать альтернативой классического ЭКФ у пациентов с противопоказаниями к лейкоферезу. Если мо-ЭКФ позволит достичь эквивалентного классическому методу результата, его применение будет более безопасным для пациента и экономически выгодным.

Кунафина Р. И.¹, Сираева Э. Р.¹, Асфандиярова И. В.¹, Волков А. А.²

УСПЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛАТУЗУМАБА ВЕДОТИНА В ТЕРАПИИ DOUBLE-HIT ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

¹ГБУЗ РКОД МЗ РБ, ²ООО «ПЭТ-Технологии»

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — заболевание, характеризующееся гетерогенностью. Задачей терапии является проведение 1 линии с максимальным эффектом с целью достижения полной ремиссии. В группе ДВКЛ при планировании терапии необходимо выделять формы заболевания с плохим прогнозом, и проводить лечение таким пациентам с использованием максимально эффективных схем терапии. Добавление иммуноконъюгата полатузумаба ведотина к режиму R-СНР значительно улучшает результаты терапии, особенно у пациентов с агрессивными формами нозологии.

Цель работы. Оценка применения полатузумаба ведотина в терапии double-hit диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Материалы и методы. Клинический случай: В декабре 2022 года женщина 65 лет обратилась к эндокринологу по месту жительства по поводу увеличения размеров щитовидной железы. Была направлена в РКОД. На ПЭТ КТ от 09.02.2023 г. — метаболчески активное новообразование шеи больших размеров, множественные активные очаги выше и ниже диафрагмы, молочных желез, по перикарду, по брюшине и забрюшинному пространству, в селезенке, поджелудочной железе, в малом тазу. В феврале 2023 г. была проведена биопсия лимфоузла. ИГХ: Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома. С учетом клинической картины сдавления

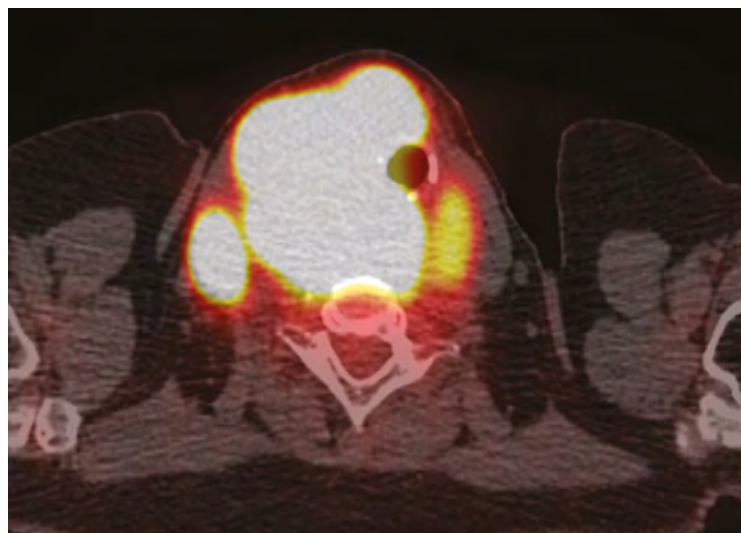


Рис. 2

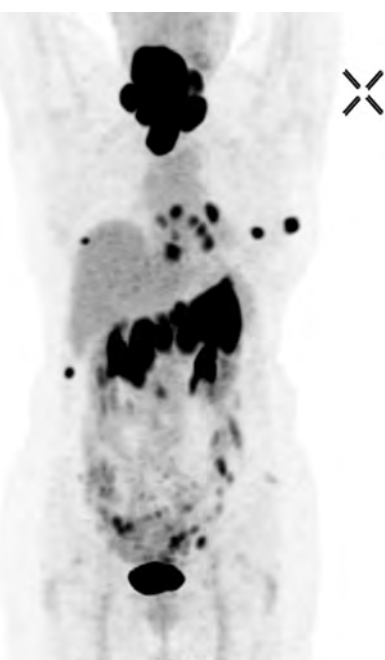


Рис. 1



Рис. 3

ПЭТ-КТ спустя 3,5 мес от окончания терапии. Сохраняется полный ответ. Метаболическая активность в щитовидной железе (аутоиммунный тиреоидит).

трахеи, интоксикации, наличия конгломерата узлов до 8 см на шее с 22.03.2023 начата предфаза по схеме: циклофосфамид 200 в/в капельно, 1–5 день. Была проведена дополнительная диагностика в РМГЦ методом FISH на BCL2, BCL6, cMYC. Установлен диагноз: С83.3 Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, стадия IV BEXS группа II с поражением лимфоузлов шеи, забрюшинных лимфоузлов, перикарда, молочных желез, брюшины, селезенки, поджелудочной железы, матки. IPI 46. ИГХ: Диффузная В-клеточная лимфома. CD20⁺, Bcl-6⁺, CD10⁺, CD5⁺, CD23, Bcl-2⁺, MUM1⁺, С-мус⁺, Ki-67 ≈ 75%. В 80% ядер выявлена транслокация с вовлечением локуса гена BCL6/3q27–28, в 75% ядер выявлена транслокация с вовлечением локуса гена cMYC/8q24. Транслокация с вовлечением локуса гена BCL2/18q21.3 не выявлена. Делеция гена TP53/17p13 не выявлена. Осложнение: Хронический болевой синдром 0 баллов по ШВО. ДН 2–3 ст. Дисфагия 1 ст. В марте 2023 г. — люмбальная пункция,

по цитологии: атипии не выявлено, признаки вовлечения ликвора отсутствуют. С 14.03.2023 начата ПХТ в режиме Pola-R-CHP, цикл 21 день. После 2 курсов по ПЭТ КТ от 20.04.2023 — положительная динамика, 3 балла по шкале Deauville. Суммарно в период с марта по 29.06.2023 г. было проведено 6 курсов ПХТ в режиме Pola-R-CHP. Дополнительно проведено 2 введения ритуксимаба в индукции.

Результаты и обсуждение. Переносимость терапии удовлетворительная, была гематологическая токсичность 2 ст. По ПЭТ КТ от 17.07.2023 — полный ответ, 2 балла по шкале Deauville. По ПЭТ КТ от 16.10.2023 — полный ответ сохраняется, очаги повышенной активности отсутствуют.

Заключение. Полатузумаб ведотин является высокоэффективным препаратом для лечения ДВКЛ в группах плохого прогноза. Полатузумаб ведотин наиболее результативен в I линии терапии. Использование препарата актуально у пациентов старшей возрастной группы, не кандидатов на высокоагрессивное лечение блоковой терапией (NHL-BFM-90).

Кунафина Р. И., Исхакова А. И., Сираева Э. Р., Канкумашева Э. Р., Касьянова В. А., Галинунова И. И., Асфандиярова И. В.

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕЖИМА BEACOPP-ESC В ГАУЗ РКОД МЗ РБ У ПАЦИЕНТОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ГРУППЫ ПРОГНОЗА С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

ГАУЗ РКОД МЗ РБ

Введение. Схема BEACOPP-эскалированный представляет собой высокоинтенсивный режим терапии, применяемый в лечении первичных больных с классической лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза (МПИ 4–7) в возрасте до 55 лет.

Цель работы. Оценить результаты использования режима BEACOPP-эскалированный в отделении ООПЛТ I ГАУЗ РКОД МЗ РБ у пациентов группы неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы. В анализ включены 62 пациента (29 (47%) мужчин и 33 (53%) женщины) с впервые установленным диагнозом классической лимфомы Ходжкина, которые проходили противоопухолевую терапию в ООПЛТ I ГАУЗ РКОД МЗ РБ с 2019 по 2023 г. Медиана возраста составила 36,5 (19–54) года. Все пациенты относились к группе неблагоприятного прогноза. Согласно шкале соматического статуса ECOG: 56 (90,4%) пациентов имели 1 балл, 6 (9,6%) — 2 балла. Распределение по стадиям в соответствии с классификацией Ann Arbor: II-5 (8%) пациентов, III-9 (14,5%), IV-48 (77,5%). Повышения сывороточной активности ЛДГ, как фактор неблагоприятного прогноза, отмечалось у 10 (16,1%) пациентов

Результаты и обсуждение. Из 62 пациентов 51 получил 6 циклов в режиме BEACOPP-эск. После окончания ПХТ полный метаболический ответ (контроль по ПЭТ КТ 1–3 б по шкале Deauville) отмечался у 46 (90%) пациентов, 4–5 б по шкале Deauville — у 5 (10%). Остальные 11 пациентов прошли 2–4 курса BEACOPP-эск. с деэскалацией терапии в ABVD в связи с полным метаболическим ответом по ПЭТ КТ (1–2 б. по шкале Deauville) и плохой переносимостью в результате развития осложнений (лейкопении, тромбоцитопении). После завершения ПХТ консолидирующая лучевая терапия проводилась 48 (77%) пациентов, у 5 — не проводилось в результате регистрации прогрессии заболевания, в 9 случаях — проведение ЛТ нецелесообразно из-за малых размеров опухоли. На сегодняшний день, по данным анализа электронным медицинским карт, у 51 пациента (82%) отмечается полный метаболический ответ, у 3 (5%) — рецидив, у 5 (8%) — резистентность к терапии/прогрессия, 3 (5%) — зарегистрирован летальный исход в результате прогрессирования заболевания.

Заключение. Годичная выживаемость не оценена в связи с недавним окончанием терапии, данные анализа незрелые. Тем не менее,

применение BEACOPP-эск. режима позволило достичь ремиссии у 82% пациентов, в том числе у крайне неблагоприятной группы пациентов, и снизить риск рецидива, что актуально в условиях дефицита трансплантационных квот и коек.

Таблица. Клиническая характеристика пациентов с классической лимфомой Ходжкина

Критерий	Кол-во случаев
М	29
Ж	33
до 20 лет	2
20–29 лет	19
30–39 лет	28
40 и старше	13
Стадия I	
Стадия II	5
Стадия III	9
Стадия IV	48
ЛДГ в пределах нормы	52
ЛДГ повышен	10
Всего циклов ПХТ	
2 цикла ПХТ в режиме Беасорр эск	6 переход на ABVD
4 цикла ПХТ в режиме Беасорр эск	5 переход на ABVD
6 циклов ПХТ в режиме Беасорр эск	51
ПЭТ КТ после 2 циклов	
1–3б	57
4–5б	5
ПЭТ КТ после 6 циклов	
1–3б	46
4–5б	5
Лучевая терапия после ПХТ	
ПЭТ КТ в отдаленной динамике	
Полный метаболический ответ сохранен	51
Рецидив	3
Прогрессия, смена ПХТ	5
Летальный исход	3

Куркина Н. В.¹, Сеськина А. А.², Митрохина А. О.²

МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА (СЛОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С И САХАРНОГО ДИАБЕТА)

¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», ГБУЗ РМ «РКБ № 4», ²ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»

Введение. Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) — это клональное опухолевое заболевание кроветворной ткани, связанное с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становятся блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых

миелоидных клеток. При наличии сочетанной патологии со стороны печени проведение курсов специфической химиотерапии (ХТ) часто осложняется развитием и/или усилением гепатотоксичности, что требует пересмотра тактики лечения и выбора оптимального режима ХТ.

Цель работы. Продемонстрировать возможность и эффективность проведения химиотерапии ОМЛ с достижением ремиссии на фоне хронического вирусного гепатита С.

Материалы и методы. Представлен клинический случай пациента 53 лет с диагнозом Острый миелобластный лейкоз с абберрантной экспрессией CD56⁺, у которого в ходе обследования был выявлен хронический вирусный гепатит С с минимальной биохимической активностью, III стадия фиброза печени и сахарный диабет. Проведены курсы индукции («7+3» с митоксантроном, венетоклакс + азациитидин), 2 курса консолидации по протоколу. Учитывая сочетанную патологию в послекурсовом периоде отмечались тяжелые инфекционные осложнения, массивный лизис-синдром, некорректируемая гипергликемия. После второго курса ХТ достигнута ремиссия заболевания. В настоящее время продолжены поддерживающие курсы по схеме МДЦ + венетоклакс, ремиссия сохраняется.

Результаты и обсуждение. С октября 2022 г. у пациента нарастали проявления анемического синдрома (Hb 50 г/л), интоксикация, периодические носовые кровотечения. По результатам обследований в гемограмме — лейкоциты $4,6 \times 10^9/\text{л}$, бластемия 6%, тяжелая анемия (Hb 57 г/л), тромбоцитопения ($20 \times 10^9/\text{л}$). В миелограмме — бласты 48,8%, угнетение нормальных ростков кроветворения; ИФТ костного мозга: ОМЛ CD56⁺, моноциты со зрелым иммунофенотипом 14,1%

с абберрантной экспрессией; цитогенетический анализ без особенностей. Подтвержден Острый миелобластный лейкоз с абберрантной экспрессией CD56⁺. При обследовании выявлен хронический вирусный гепатит С в стадии репликации, с минимальной биохимической активностью (АлТ 28,8 Ед/л, АсТ 33,9 Ед/л), с исходом в цирроз. Фиброэластометрия: F3 (III стадия фиброза печени). УЗИ — печень 150×75 мм, селезенка 130×63 мм. В гематологическом отделении РКБ № 4 проведен 1-й курс индукции по протоколу «7+3» с митоксантроном, который был прерван на 6-й день в связи с массивным лизис-синдромом, некорректируемой гипергликемией. Впервые диагностирован сахарный диабет инсулинозависимый. В процессе лечения и в посткурсовом периоде — тяжелый анемический, геморрагический синдромы, инфекционные осложнения (пневмония, двухсторонний подчелюстной лимфаденит с абсцедированием — выполнено дренирование). В постоянном режиме проводилась инсулинотерапия. Жизнеугрожающие состояния купированы. 2-й курс индукции по протоколу венетоклакс + азациитидин 75 мг/м². Достигнута ремиссия заболевания. Последующие курсы ХТ по схеме МДЦ + венетоклакс, переносит удовлетворительно, проявления гепатоксичности не зафиксированы.

Заключение. Продемонстрирован клинический случай проведения химиотерапии ОМЛ на фоне сочетанной патологии (хронический вирусный гепатит С) с достижением ремиссии.

Куркина Н. В.¹, Чегодаева Л. В.², Скоробогатова Л. Н.²

БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА (ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РЕЖИМЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ)

¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», ГБУЗ РМ «РКБ № 4», ²ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»

Введение. Болезнь Виллебранда (БВ) — наследственная коагулопатия, обусловленная снижением количества или нарушением функции фактора Виллебранда (vWF). Основным проявлением заболевания является геморрагический синдром микроциркуляторного или смешанного типов, возникающий спонтанно, после травмы, в послеродовом или послеоперационном периоде. Однако геморрагические проявления при БВ неспецифичны и требуется проведение поэтапного лабораторного коагулологического исследования. Уровень vWF может варьировать в зависимости от различных внешних факторов (воспаление, травма, стресс), что создает определенные сложности при диагностике заболевания. Цель лечения БВ — повышение концентрации или замещение функционально неполноценных факторов свертывания крови. Лечение может быть профилактическим или по требованию — при кровотечениях.

Цель работы. Оценить характер геморрагического синдрома при различных вариантах БВ и режим применения заместительной терапии концентратами FVIII, содержащими vWF.

Материалы и методы. У гематолога наблюдается 8 пациентов БВ, из них 3-лица мужского пола и 5 — женщины. Медиана возраста 32,1 года (диапазон от 16 до 58 лет). БВ 1 типа подтверждена у 5 пациентов, БВ 2В типа — в одном случае и БВ 3 типа — у 2 больных. Отягощенная наследственность среди родственников первой линии прослеживается у большинства пациентов (6 больных); проявления геморрагического синдрома у всех отмечались с детского возраста. У многих пациентов отмечались умеренные клинические проявления геморрагического синдрома (кровотечения из носа и/или десен, кожные экхимозы, длитель-

ная кровоточивость после экстракции зубов), тяжелые/жизнеугрожающие кровотечения зафиксированы лишь в 2 случаях (мужчина — БВ 3 типа и женщина — БВ 1 типа). С заместительной гемостатической целью назначена терапия концентратом FVIII + vWF по разным режимам дозирования с последующей оценкой эффективности.

Результаты и обсуждение. У больных БВ 1 и 2В типов преобладает микроциркуляторный тип кровоточивости (геморрагии на коже, кровотечения из слизистых, меноррагии). При БВ 3 типа чаще наблюдались смешанный тип геморрагического синдрома (кровоточивость из носа, длительные послеоперационные кровотечения, посттравматический гемартроз, кровотечения после экстракции зубов). Однако у одной пациентки БВ 1 типа также зафиксированы массивные кровотечения в послеродовом периоде, гемартроз коленного сустава, кровотечения при проведении хирургических вмешательств (апоплексия яичника с развитием гемоперитонеума), требующие проведения заместительной терапии донорскими компонентами крови. При рецидивирующих кровотечениях из слизистых, кровоизлияниях в суставы, маточных кровотечениях профилактический режим является оптимальным методом лечения БВ (получают 2 больных). 6 пациентов — на режиме по требованию. За время наблюдения эпизодов спонтанных кровотечений не зафиксировано.

Заключение. При БВ 1 и 2 типов чаще отмечается легкое клиническое течение заболевания, заместительная терапия проводится по требованию. При тяжелом течении БВ, рецидивирующих кровотечениях оптимальным является профилактический режим заместительной терапии, позволяющий улучшить качество жизни.

Куркина Н. В.¹, Левина Т. М.², Хохлова Л. Н.²

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХЕЛАТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ ГЕМОХРОМАТОЗЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», ГБУЗ РМ «РКБ № 4», ²ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»

Введение. Наследственный гемохроматоз (ГХ) — это полисистемное заболевание, в основе которого лежат генетически обусловленные нарушения метаболизма железа, приводящие к его избыточному накоплению в организме и токсическому повреждению органов и тканей. Патогенетические механизмы и клинические проявления заболевания достаточно хорошо изучены. Однако, часто возникают определенные сложности при первичной диагностике заболевания.

Цель работы. Оценить эффективность хелатной терапии у пациента с тяжелым течением гемохроматоза I типа.

Материалы и методы. Представлен клинический случай пациента, у которого заболевание дебютировало в возрасте 35 лет с развития дилатационной кардиомиопатии с диастолической дисфункцией миокарда и сердечной недостаточности, а также цирроза печени. С учетом варианта ГХ и осложнений, возникших у больного после

кровопусканий, в качестве основного метода лечения выбрана хелатная терапия.

Результаты и обсуждение. После перенесенной ОРВИ в 2005 г. отмечалось нарастание проявлений застойной сердечной недостаточности. Экстренная госпитализация в областную клиническую больницу г. Рязани в тяжелом состоянии с предварительным диагнозом миокардит. При обследовании: сывороточное железо до 43,1 мкмоль/л, ферритин 800 мкг/л. ЭхоКС — дилатационная кардиомиопатия с недостаточностью МК и ТК, ФВ 38%. Гидроперикард (свободная жидкость до 150 мл). УЗИ ОБП: гепатоспленомегалия, портальная гипертензия, асцит 5л. Проведена симптоматическая терапия для коррекции ХСН и гемэксфузии — ФВ увеличилась до 50%, асцит уменьшился до 3 л. Плановое обследование в ГНЦ РАМН (2006г.): ферритин сыворотки 4050 мкг/л, железо сыворотки 63,6 мкмоль/л, кНТ 78,4%, трансферрин 27 мкмоль/л, гомоцистеин 22 нг/мл. Экскреция железа с мочой 21,1 до лечения хелаторами. ДНК-диагностика мутаций гена гемохроматоза HFE C282Y — норма, S65C — норма, H63D (гетерозигота). Маркеры тромбофилии: выявлена мутация F2 (гетерозигота). В биоптате печени: картина активного (пигментного) цирроза. Биоптат печени

на минералы: железо 120,3, медь 17,8, цинк 73,7, ферритин 7077,3, гепсидин 1339 HIF150. УЗИ ОБП: печень правая доля 214×138 мм, левая доля 151×60 мм. Портальная гипертензия. Селезенка 158×62 мм. ЭхоКС: Нарушение диастолической функции ЛЖ 2 типа. Выставлен диагноз: Наследственный гемохроматоз (I типа C282Y⁺, H63D⁺, S65C⁺) с поражением печени и сердца. Цирроз печени (стадия А по Child-Pugh). Дилатационная кардиомиопатия. НК II (НУНА). В 2005–2006 гг. проведены гемэксфузии. После очередного кровоопускания у больного отмечалась асистолия, состояние клинической смерти, реанимационные мероприятия, сердечный ритм по типу трепетания предсердий, на фоне кордарона синусовый ритм. В течение 2 лет — Десферал 1000 мг/сут (отмена ввиду развития токсико-аллергического дерматита на препарат); далее деферазирокс (Эксиджад) 1000 мг/сут внутрь. Через 10 лет хелатной терапии: нормализация обмена железа, улучшение сократительной способности миокарда, перегрузки сердца и печени железом не выявлено. С 2018 г. терапия хелаторами не проводится.

Заключение. Продемонстрирован случай наследственного гемохроматоза I типа, использовалась терапия хелаторами железа с положительным эффектом.

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

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ НИЗКОГО УРОВНЯ ГЕМОГЛОБИНА В ХАБАРОВСКЕ ЗА 2022 ГОД

КГБУЗ «Краевая станция переливания крови»

Введение. Одной из наиболее частых причин временного отстранения от донаций является снижение содержания гемоглобина в крови потенциальных доноров. Частота отводов по указанной причине, по данным отечественных и зарубежных исследований, составляет от 1,25 до 33–36% в общей структуре медицинских отводов.

Цель работы. Проанализировать частоту встречаемости низкого уровня гемоглобина в крови доноров Хабаровска.

Материалы и методы. Фотометрический метод, анализ, дескриптивная статистика.

Результаты и обсуждение. По результатам анализа частоты различных причин медицинских отводов от донаций в КГБУЗ «Краевая станция переливания крови» г. Хабаровска за 2022 г. установлено, что первое место среди отводов занимает низкий уровень гемоглобина в крови потенциальных доноров и составляет от 40 до 60% (в среднем 50±5,5%). Среди всего донорского контингента количество этих лиц составляет 3,6–4,45% (в среднем 4,06±0,3%). Проанализировали и сравнили социальную структуру обследованных с показателями общей группы донорского контингента станции переливания крови, который включал 24691 донора (диаграмма 1). Основную массу доноров в группах составили: студенты — 75% (18518 чел.); рабочие

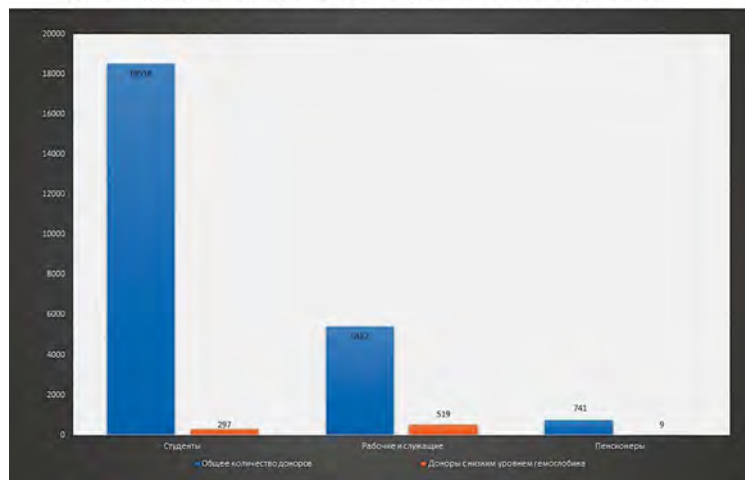
и служащие — 22% (5432 чел.); пенсионеры — 2% (741). Наибольшее число среди лиц с анемией выявлено среди рабочих и служащих — 9,5% (519 чел.), что значительно больше, чем среди студентов — 1,7% (297 чел.) и пенсионеров 1,2% (9 чел.). Анализ проводили отдельно у женщин и мужчин. Прослеживается трёхкратное превышение лиц с анемией среди женщин (6,86%) по сравнению с мужчинами (2,26%) (таблица). Оценили влияние донорского стажа, количества и вида донаций на частоту отводов. Процент отвода среди первичных доноров составляет 1,5% (41 чел.), среди повторных — 4,1% (1003 чел.). Установлено, что среди доноров с анемией, за исключением первичных доноров, преобладают лица, сдающие цельную кровь (44,1%), а также доноры со смешанным типом донаций (47,7%).

Заключение. Частота отстранения доноров из-за низкого уровня гемоглобина в крови колеблется от 40,9 до 60,6% в год. Среди всего донорского контингента число таких лиц в среднем составляет 4,06±0,3%. В зависимости от социального положения в группу риска по развитию анемии входят рабочие и служащие, доля которых среди отведенных выше (9,5%) по сравнению с общей категорией доноров (1,7%). Группа крови и резус-принадлежность индивида не являются информативными для оценки вероятности снижения уровня гемоглобина при участии в донорстве. Снижение уровня гемоглобина одинаково часто наблюдается у доноров крови (44,1%) и при смешанных донациях (47,7%), у первичных доноров выявляется в три раза реже, чем у повторных (1,5 и 4,1% соответственно). Прослеживается трёхкратное превышение лиц с анемией среди женщин (6,86%) по сравнению с мужчинами (2,26%), при этом количество доноров мужского пола на 20% больше, чем женского. Установлено влияние интервала между донациями на частоту отводов: у большинства доноров (66,7%) снижение гемоглобина наблюдается при интервалах от 2 недель до 2 месяцев, при 4-месячном интервале частота выявления таких лиц (6,8%) сопоставима с первичными донорами.

Таблица. Анализ показателей низкого уровня гемоглобина среди мужчин и женщин

Обследовано всего	Мужчины (%)	Женщины (%)
Количество первичных доноров (n=2669)	1429 (53,5%)	1240 (46,5%)
Низкий уровень гемоглобина среди первичных доноров (n=41)	4 (0,1%)	37 (1,4%)
Количество повторных доноров (n=24691)	15032 (60,8%)	9659 (39,2%)
Низкий уровень гемоглобина среди повторных доноров (n=1003)	340 (2,26%)	663 (6,86%)

Диаграмма 1. Распределение доноров с низким уровнем гемоглобина по социальному положению



Куртов И. В., Кривова С. П., Давыдкин И. Л.

ИЗБЫТОК ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ ОСТРЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗАХ

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Введение. В настоящее время важная роль в развитии нарушений артериального и венозного кровообращения принадлежит тромбофилиям. К тромбофилиям относятся такие состояния, как мутации V фактора (FVL) и протромбина, дефицит протеина C, протеина S, дефицит антитромбина III и некоторые другие. В литературе имеются данные о повышении риска венозных тромбозов в 3–5 раз при повышении факторов свертывания крови VIII и IX. Повышение уровня фактора фон Виллебранда, являющегося кофактором антигемофильного глобулина, также связано с увеличенным риском венозных тромбозов, но этот эффект в основном связан с повышением VIII фактора в крови. Учитывая роль повышения факторов свертывания крови при венозных тромбозах и стандартную длительность антикоагулянтной терапии, представляет интерес сохранение избытка факторов свертывания и необходимость вторичной профилактики при завершении курса лечения.

Цель работы. Изучение сохранения повышенного уровня факторов свертывания VIII, IX и фактора Виллебранда на протяжении 3 месяцев у пациентов с венозными тромбозами.

Материалы и методы. Обследовано 23 пациента с впервые возникшими острыми венозными тромбозами различной локализации (глубокими и поверхностными, преимущественно нижних конечностей), из них 15 женщин и 8 мужчин в возрасте от 33 лет до 81 года, средний возраст составил $60,8 \pm 0,7$ года. Методы исследования: включали в себя определение показателей системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген, содержание фактора

VIII, фактора IX, фактора Виллебранда, количество тромбоцитов. Для определения показателей плазменного гемостаза использовали коагулометр STA Compact фирмы ROCHE (Швейцария).

Результаты и обсуждение. Из числа обследованных больных повышенный уровень фактора VIII был выявлен у 19 пациентов (84,6%), повышенный уровень фактора Виллебранда у 20 пациентов (86,9%), а повышенный уровень фактора IX — у 7 пациентов (30,4%). Только у 2 пациентов не выявили повышения факторов свертывания крови. У указанных 19 пациентов с повышенным уровнем фактора VIII средний уровень VIII фактора составил $226,9 \pm 24,2\%$. У пациентов с повышенным уровнем фактора фон Виллебранда средний уровень равнялся $324,1 \pm 26,5\%$. У пациентов с высоким уровнем фактора IX средний уровень составил $177,5 \pm 13,4\%$. Отягощенного семейного анамнеза у данных пациентов не отмечено. Все пациенты получали терапию новыми пероральными антикоагулянтами в стандартных дозах. Через 3 месяца у 17 пациентов из 20 повторно определили измененные ранее показатели. Избыток фактора свертывания VIII сохранялся у 8 человек, избыток фактора Виллебранда — у 12 человек, что требует дальнейшего наблюдения за данными пациентами.

Заключение. Таким образом, повышение уровня VIII фактора, а также фактора Виллебранда в крови является неблагоприятным фактором риска сосудистых катастроф в венах нижних конечностей у 84–87% больных. Повышение IX фактора менее значимо у данных пациентов и требует дальнейшего изучения. Целесообразно определять измененные ранее показатели через 3 месяца после острого тромбоза для необходимости определения дальнейшей тактики лечения.

Кустанович М. А., Грекина М. И., Капорская Т. С., Лужнова Н. Н., Романова Е. В., Лыскова В. А., Кузема Е. С., Петрова Л. М.,
Малюшкина Е. С., Ребриков А. Н., Киселев И. В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА С ВНЕКОСТНОМОЗГОВЫМ РОСТОМ (ПЛАЗМОЦИТОМА ПРАВОЙ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ)

ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»

Введение. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения в зависимости от локализации очага поражения выделяют костную плазмому (КП) и экстрамедуллярную плазмому (ЭП). Диагноз устанавливается при прижизненном патолого-анатомическом исследовании биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов. Опухоль представлена моноклональными плазматическими клетками. КП характеризуется единичным костным поражением без других признаков заболевания. ЭП возникает из мягких тканей вне костных структур.

Цель работы. Продемонстрировать случай успешного лечения экстрамедуллярной плазмомы правой носовой полости.

Материалы и методы. Была проанализирована история болезни, лабораторно-инструментальные методы исследования и лечение пациента В. (31 год) с диагнозом множественная миелома в Иркутской области Знака Почета областной клинической больницы.

Результаты и обсуждение. Пациент В., 31 год, с 2018 года беспокоили рецидивирующие носовые кровотечения на фоне гипертонических кризов. В марте 2022 года при обследовании у отоларинголога, при осмотре выявлено опухолевидное образование полости носа справа (полип?), в июле было выполнено МСКТ придаточных пазух носа (ППН) — образование правого носового хода $18 \times 40 \times 23$ мм. 25.10.22 г. в ЛОР-отделении ИОКБ была выполнена биопсия опухолевидного образования полости носа справа, каротидная ангиография, эмболизация артерий микроэмболами, эндоскопическое удаление опухолевидного образования полости носа справа (Патогистологическое

заключение (ПГЗ) биопсийного материала — образование, представленное пролиферацией относительно мономорфных клеток с плазмитоидной морфологией, CD138 — положительная экспрессия. Заключение — плазмочитома). В ноябре 2022 года в гематологическом отделении на основании наличия патологической секреции PIGG каппа типа в крови ($1,93$ г/л), плазмоклеточной инфильтрации костного мозга по данным трепанобиопсии (ПГЗ — трехростковый костный мозг с интерстициальной плазмклеточной инфильтрацией CD138⁺ клетки с формированием скоплений), анемии легкой степени тяжести (Hb 119 г/л), гиперкальциемии ($2,73$ ммоль/л), плазмочитомы правой носовой полости, установлен диагноз: Множественная миелома, протекающая с парапротеинемией PIGG каппа типа в крови, внекостномозговым ростом (плазмочитома правой носовой полости), анемией, гиперкальциемией, IIА стадия (Durie-Salmon). С декабря 2023г. было проведено 3 курса индукционной ХТ I линии по схеме «VCD» № 3, с достижением полного ответа, с последующим проведением аутологичной ТГСК (мобилизационный режим «HDSY4,0/м² + G-CSF». Аферез ПСК). Восстановление показателей крови на +12-й день после трансплантации. По результатам контрольных исследований М-градиент сыворотки крови не обнаружен, в моче парапротеинурии нет, по данным МСКТ ППН — признаков внекостномозгового роста не выявлено — констатирован полный ответ.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует особенности течения заболевания, необходимости междисциплинарного подхода и более тщательной диагностики множественной миеломы у пациентов.

Кучер М. А., Салтыкова Н. Г., Быкова Т. А., Власова Ю. Ю., Голощапов О. В., Паина О. В., Слесарчук О. А., Смирнов Б. И.,
Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) часто сопровождается развитием недостаточности питания, что требует реализации нутритивной терапии. Толерантность и безопасность парентерального питания (ПП), за исключением взаимосвязи с инфекционными осложнениями, недостаточно изучены.

Цель работы. Проанализировать переносимость ПП и его влияние на показатели нутритивного статуса в раннем периоде после ТГСК.

Материалы и методы. В 2019–2020 гг. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой в проспективное исследование (ClinicalTrials.gov, ID NCT04425642) включено 125 реципиентов аутологичной ($n=38$) и аллогенной ($n=87$) ТГСК, медиана возраста — 20 лет (2–65), с острыми лейкозами ($n=60$), солидными опухолями ($n=29$) и другими заболеваниями ($n=36$). Контрольную группу составили пациенты ($n=55$), не нуждавшиеся в нутритивной терапии за счёт ПП. В основной группе ($n=70$) согласно рандомизации использовали ПП с жировыми эмульсиями (ЖЭ) II поколения ($n=22$) и III поколения ($n=24$), а при наличии противопоказаний — без ЖЭ — «2 в 1» ($n=24$). Расчёт дозы ПП проводили согласно рекомендациям ESPEN 2019 для взрослых и Seattle Cancer Care Alliance у детей. Синдром желудочно-кишечной токсичности оценивали с помощью шкалы CTCAE ver. 5.0 и PeNAT у детей. Стартовая доза ПП составляла 50%, с достижением целевых показателей к третьим суткам терапии.

Результаты и обсуждение. Показанием к ПП в 95,7% случаев ($n=67$) был мукозит. В основной группе наблюдения, у 28 больных потребовалось полное ПП, у 42 — частичное. Продолжительность ПП

составила 2–31 сут, медиана — 11. В 58,6% случаев ($n=41$) ПП инициировали на фоне тошноты и рвоты, из них — у 36% больных тяжелой степени. В 7,1% случаев ($n=5$) отмечено усиление интенсивности тошноты во время эскалации дозы ПП. Побочные эффекты ПП выявлены в 22,9% случаев и включали гипергликемию ($n=7$), рвоту ($n=6$) и гипертриглицеридемию ($n=3$). ПП было прекращено в 20% случаев ($n=14$), из них у 4 больных в результате развития осложнений связанных с ПП. Клиническую эффективность ПП определяли прежде всего с помощью ИМТ, который равномерно снижался в каждой группе наблюдения от Д-7 к Д+21, но восстанавливался к Д+28 и не отличался в группах сравнения: контрольная группа ($22,7\pm 6,4$ — $21,7\pm 6,1$), $p=0,42$; ПП «2 в 1» ($23,4\pm 6,1$ — $21,6\pm 4$), $p=0,56$; ПП с ЖЭ II-поколения ($18,8\pm 4,9$ — $18,7\pm 4,4$), $p=0,72$; ПП с ЖЭ III-поколения ($18,6\pm 4,2$ — $18,3\pm 3,5$), $p=0,84$. У детей в контрольной группе и, получавших ПП, отмечено снижение центильного интервала: до ТГСК — 4,75 (медиана — 5, SD 2,02), Д+28 — 4,23 (медиана — 4,5, SD 2,25), $z=-4,38$, $p<0,001$. Встречаемость фебрильной нейтропении в общей когорте больных составила 75,2% ($n=94$), острой РТПХ 16,1% ($n=14$) и не отличалась в контрольной группе и при использовании ПП ($p=0,54$ и $p=0,65$, соответственно). Частота сепсиса составила 24,8% ($n=31$) и была выше в группе ПП «2 в 1» по сравнению с пациентами получавших ПП с ЖЭ ($p=0,002$).

Заключение. На примере представленной когорты больных схемы ПП с ЖЭ II и III поколения при ступенчатом увеличении дозы, отличались приемлемой толерантностью, инфекционной и иммунологической безопасностью, эффективно поддерживали показатели нутритивного статуса.

Лазарева О. В., Пурло А. Г., Чабаяева Ю. А., Малолеткина Е. С.

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ИНФОРМАЦИИ О ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в соответствии с задачами ФП «Развитие сети НМИЦ и внедрение инновационных и технологий» оказывает организационно-методическую помощь всем 89 субъектам РФ и осуществляет аналитическую деятельность по профилю «гематология», что сопряжено со сбором разнородной информации из различных источников данных. В результате, с 2019 г. накоплен большой массив информации о составляющих гематологической службы: от кадрового состава, коечного фонда, лабораторной службы до тарифных соглашений субъектов РФ, что требует систематизации имеющихся данных.

Цель работы. Разработать методологию систематизации разнородной информации, поступающей/собираемой в ходе проведения организационно-методической работы НМИЦ с субъектами РФ для последующего комплексного анализа деятельности гематологической службы.

Материалы и методы. В исследование включена неформализованная и не категоризованная информация: от внештатных специалистов гематологов, из тематических запросов, по данным выездных мероприятий (чек-листы, нормативные документы, информационные справки), из открытых источников информации и официальных справочников, касающаяся деятельности гематологической службы.

Была проведена инвентаризация хранимой информации и разработана методология ее упорядочивания.

Результаты и обсуждение. Для решения поставленных задач, были определены иерархические уровни организации гематологической службы (федеральные округа, субъекты РФ, медицинские организации, структурные подразделения), разработана уникальная система идентификации для каждого элемента, заданы категориальные характеристики для определенных групп данных, что позволило сформировать «скелет» информационной структуры хранилища. Используемая методология хранения и идентификации информации позволяет оперативно обращаться к необходимому набору данных, проводить всесторонний и качественный анализ информации как на регулярной основе, так и в зависимости от возникающих запросов.

Заключение. Управление организацией службы в современных условиях невозможно без наличия качественной всесторонней комплексной информации о работе любого объекта отрасли. Разработанная методология сбора, хранения и систематизации информации об объектах гематологической службы облегчает проведение комплексного анализа и объективизацию полученных результатов. Четко структурированная информация может использоваться в дальнейшем как для определенных запросов, так и в качестве основы для базы данных гематологической службы РФ.

Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Двирных В. Н., Панасенко М. Н., Пурло А. Г., Цыба Н. Н., Паровичникова Е. Н.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ МЕТОДОМ РЕЙТИНГОВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. При оценке качества оказания медицинской помощи (МП) учитываются своевременность ее оказания, правильность

выбора методов диагностики, лечения, реабилитации и степень достижения запланированного результата. Указанные критерии

подразделяются по группам заболеваний и по условиям оказания МП (в амбулаторных и стационарных условиях). Однако для полноценной и объективной оценки состояния гематологической службы, перспектив ее развития и причин в ряде случаев недостаточного качества оказания МП по профилю «гематология» необходимы дополнительные критерии (наличие нормативно-правовой базы, лекарственное обеспечение, состояние лабораторной службы, обеспеченность кадрами и т.д.). В ходе аналитической деятельности сотрудниками НМИЦ гематологии были разработаны критерии, которые вошли в чек-листы оценки состояния гематологической службы и качества оказания МП в регионах РФ. Результаты рейтингования представлены в данной работе.

Цель работы. Проанализировать изменения состояния гематологической службы за период осуществления выездных мероприятий НМИЦ гематологии 2021–2023 гг. разработанным методом рейтингования. Представить рейтинг субъектов РФ по профилю «гематология» в 2023 г.

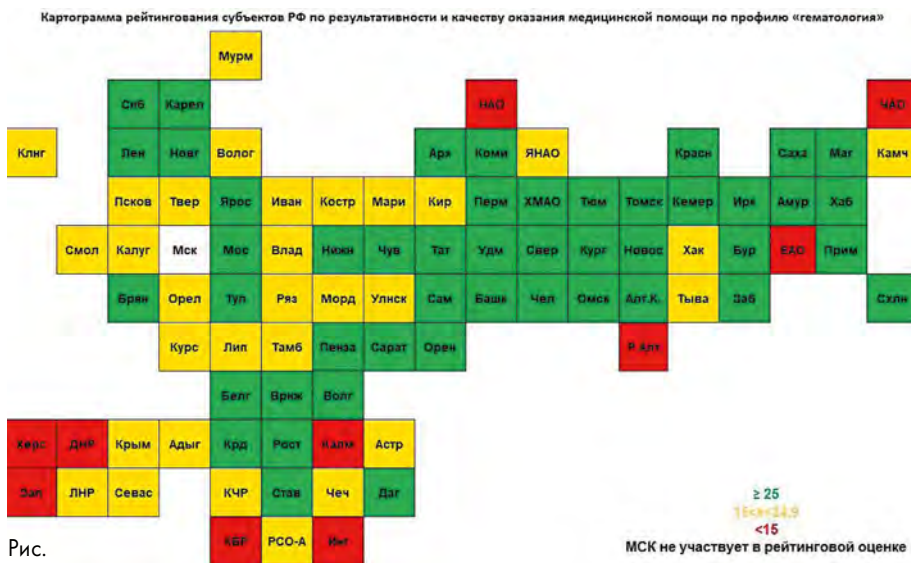


Рис.

Материалы и методы. Рейтингование субъектов РФ проводится на основании комплексного показателя оценки организации оказания МП по профилю «гематология», куда включены индикаторы: нормативные акты; кадровое обеспечение; оценка полноты и преемственности этапов оказания МП, уровень инфраструктуры «якорной» МО в соответствии с приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 930н; лекарственное обеспечение; информатизация; доступность диагностики заболеваний системы крови. В разработанном чек-листе выделено 18 рубрик, разбитых на подрубрики с оценкой 0,5/1 балл. Данная методика применялась с 2021г. для 84 субъектов РФ, с 2023 г. число субъектов составило 88 (г.ф.з. Москва не участвует в ФП «Развитие сети НМИЦ»).

Результаты и обсуждение. Ранжирование субъектов РФ проведено на основании суммы баллов: «зеленая зона» ≥25 баллов (высокий уровень), «желтая зона» от 15 до 24,9 баллов (удовлетворительный уровень) и «красная зона» <15 баллов (низкий уровень). В 1 группу вошло 47 из 88 субъектов РФ (53%), во 2ю — 30 (34%), в 3 — 10 (13%). За период с 2021г. на 15% в целом по стране увеличилось число субъектов из зеленой зоны и сократилось число субъектов, имеющих низкий рейтинг. Анализ данных по федеральным округам (ФО) показал, что в Уральском, Приволжском, Сибирском и Дальневосточном ФО более 70% субъектов имеют высокий уровень организации МП по «гематологии».

Заключение. Рейтингование позволяет проводить комплексную и сравнительную оценку состояния гематологической службы, косвенно оценивать качество оказания МП по профилю «гематология», актуализировать получаемую информацию, систематизировать обновляемые данные чек-листов, экспертные оценки, документацию, а также публичные сведения, выявляет проблемные моменты функционирования службы (факторы риска), подразумевает использование данных рейтинга для визуализации состояния организации гематологической службы региона по отношению к другим субъектам РФ, и намечать план мероприятий по смене занимаемой позиции.

Ласточкина Д. В., Касьянов А. Д., Голованова И. С., Тарковская Л. Р., Гришина Г. В., Ким Е. В.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ КОМБИНИРОВАННОГО ГИПОТЕРМИЧЕСКОГО ХРАНЕНИЯ

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА»

Введение. В связи с высокой потребностью в концентратах тромбоцитов (КТ) при тромбоцитопениях различного генеза, в том числе на отдаленных территориях, возникает необходимость усовершенствования методов хранения и транспортировки концентратов тромбоцитов. Доказано, что холодовые тромбоциты являются эффективной заменой для пролонгации сроков хранения и сохранения качества и безопасности КТ.

Цель работы. Оценка показателей качества и безопасности концентрата тромбоцитов в добавочном растворе SSP+ в условиях комбинированного гипотермического хранения.

Материалы и методы. Проанализированы показатели качества и безопасности концентратов тромбоцитов в добавочном растворе SSP+, заготовленных методом автоматического афереза. Пятнадцать образцов КТ на протяжении 10 суток хранились в холодильнике при температуре +4±2 °С и являлись группой контроля. Десять образцов КТ хранились 5 суток в медицинском термоконтейнере с пассивными аккумуляторами холода ТМ-«ТЕРМО-КОНТ МК» (диапазон температуры +4±2 °С), с последующим переносом для хранения в медицинский холодильник для хранения крови SANYO MBR-506D (H) при температуре +4±2 °С в течение 5 суток (основная группа). Изучены показатели качества, метаболической и агрегационной активности при комбинированном холодовом хранении. Комплексное лабораторное исследование проводили в день заготовки, на 5 и 10 дни хранения.

Результаты и обсуждение. Все заготовленные образцы концентратов тромбоцитов прошли проверку на стерильность. Медиана количества тромбоцитов в день заготовки в основной группе составила

836 (759; 924) ×10⁹/л, в контрольной — 1023 (893; 1135)×10⁹/л. На 5 сутки хранения количество тромбоцитов было на уровне 842 (722; 1009)×10⁹/л и 1026 (939; 1148)×10⁹/л основной и контрольной группы соответственно. В конце срока хранения наблюдалось снижение количества тромбоцитов на 9,1% (p=0,009) в основной и на 13,2% (p=0,012) в контрольной группах. Средний объем тромбоцитов незначительно повышался с 7,45 (6,85; 7,825) до 7,55 (6,6; 7,7, p>0,05) фл в основной группе и с 7,3 (6,5; 8,125) фл до 7,35 (6,95; 8,05, p>0,05) фл в контроле. Медиана pH составляла 7,26 (7,21; 7,31) для контроля и 7,46 (7,42; 7,50) для основной группы на 10 сутки хранения, что соответствовало принятым нормативным значениям оценки безопасности КТ. При оценке агрегации выявлено снижение агрегационной способности тромбоцитов с АДФ в конце срока хранения и было более выраженным в контрольной группе, составив 12,5 (5,8; 14,9)% (p=0,001), по сравнению с основной — 8,8 (7,3; 27,2)% (p=0,009), однако достоверной разницы между исследуемыми группами не получено (p>0,05). Динамика агрегационной активности тромбоцитов под действием ристомидина также характеризовалась снижением на 11% и 8% в контрольной и основной группе соответственно (p>0,05).

Заключение. Полученные результаты демонстрируют отсутствие отклонений в исследуемых показателях концентратов тромбоцитов в условиях комбинированного гипотермического хранения. Комбинированное гипотермическое хранение обеспечивает пролонгированные сроки хранения тромбоцитов и позволяет оптимизировать хранение и логистику компонентов крови путем их совместной транспортировки.

Латышев В. Д., Костина И. Э., Щепина К. М., Дейнеко Н. Л., Ковригина А. М., Лукина Е. А.

ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ЭКСПРЕССИИ pERK В БИОПТАТАХ ПОРАЖЕННЫХ ТКАНЕЙ У БОЛЬНЫХ С ГИСТИОЦИТОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гистиоцитозы — группа редких заболеваний, характеризующихся патологической инфильтрацией тканей клетками, происходящими из системы мононуклеарных фагоцитов. В последние годы активно изучаются молекулярно-биологические особенности гистиоцитозов. Так, было показано, что в большинстве случаев гистиоцитозов имеет место патологическая активация MAPK-сигнального пути, обусловленная соматическими мутациями в генах *BRAF*, *MAP2K1*, *NRAS*, *KRAS*. В ряде случаев встречается конститутивная активация PI3K/AKT/mTOR-сигнального пути или других рецепторных тирозинкиназ. Белок ERK является терминальной киназой MAPK-сигнального пути. Фосфорилирование ERK с образованием pERK свидетельствует об активации всего MAPK-каскада. Изучение сигнальных путей при гистиоцитозах открывает новые терапевтические возможности для применения таргетных препаратов — ингибиторов контрольных точек.

Цель работы. изучить частоту экспрессии pERK в биоптатах пораженных тканей больных с незлокачественными формами гистиоцитозов. Сопоставить наличие экспрессии pERK с нозологической формой гистиоцитоза и результатами таргетной терапии.

Материалы и методы. Для оценки экспрессии pERK проводили иммуногистохимическое окрашивание гистологических препаратов с применением антитела phospho-ERK1+ERK2 [SC58-01] производства Huabio. Все пациенты в качестве терапии получали ингибитор MEK-киназ — траметиниб, в дозе 1 мг/сутки. Эффективность лечения оценивали по снижению концентрации островоспалительных маркеров и сокращению размеров патологических очагов по данным лучевых методов исследований (КТ, МРТ).

Результаты и обсуждение. в исследование включили 10 больных с гистологически подтвержденным диагнозом гистиоцитоза: 6 больных с гистиоцитозом из клеток Лангерганса (ГКЛ), 2 — с болезнью Эрдгейма — Честера (БЭЧ), 1 — со смешанной формой (ГКЛ + БЭЧ) и 1 пациент — с болезнью Розаи — Дорфмана (RDD) (таблица).

У 3/10 (30%) больных в гене *BRAF* была выявлена мутация V600E. Экспрессия pERK клетками инфильтрата выявлена у 7 из 10 больных (70%), в том числе у 3 больных с доказанной мутацией *BRAF* V600E. Отсутствие экспрессии pERK в 3 случаях может объясняться преимущественным вовлечением в патогенез других сигнальных путей или преаналитическими особенностями (возможное нарушение антигенной сохранности архивного материала). Наличие pERK-позитивных клеток не имело связи с нозологической формой гистиоцитоза. Важно отметить, что траметиниб был эффективен у всех 10 больных, независимо от наличия или отсутствия экспрессии pERK.

Заключение. Исследование экспрессии pERK иммуногистохимическим методом позволяет выявить активацию MAPK-сигнального пути. Данный информативный иммуногистохимический маркер может использоваться для диагностики гистиоцитозов и выбора патогенетической терапии, в том числе при невозможности проведения полноценного молекулярно-генетического исследования. Феномен эффективности траметиниба в отсутствие экспрессии pERK требует дальнейшего изучения.

Таблица.

Пациент	Пол, возраст	Диагноз	Материал биоптата	Статус BRAF	Экспрессия pERK
1	Ж, 29	ГКЛ	Очаг нижней челюсти	mut V600E	+
2	Ж, 47	ГКЛ	Толстая кишка	mut V600E	+
3	Ж, 38	ГКЛ + БЭЧ	Кожа	wt	-
4	Ж, 60	ГКЛ	Синовиальная оболочка (плечо)	wt	+
5	Ж, 40	БЭЧ	Паранефральные образования	wt	-
6	Ж, 28	ГКЛ	Легкое	wt	-
7	Ж, 38	ГКЛ	Лимфоузел	wt	+
8	М, 44	БЭЧ	Паранефральные образования	mut V600E	+
9	М, 68	RDD	Кожа	wt	+
10	М, 58	ГКЛ	Очаг теменной кости	wt	+

Лемешко Ю. И.¹, Суцевский А. Б.², Дегтярева Е. В.², Метлицкая Е. С.²

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ФАКТОРА VIII У НОВОРОЖДЕННОГО В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет», ²УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минск

Введение. Система гемостаза у новорожденных представляет собой развивающийся процесс, который зависит от многих перинатальных факторов. В неонатальном периоде коагуляционные нарушения, как правило, имеют приобретенный характер. Однако встречаются и наследственные нарушения с необычными проявлениями, затрудняющими диагностику. Существуют лабораторные диагностические тесты, которые позволяют оценить различные звенья системы гемостаза. На сегодняшний день оптимальным считается применение глобальных тестов, которые дают интегральную оценку изменений в свертывающей системе крови.

Цель работы. Оценить информативность лабораторных тестов для диагностики коагуляционных нарушений при геморрагических проявлениях у новорожденного.

Материалы и методы. 21.11.2023 от 2 неосложненной беременности, 2 срочных родов через естественные родовые пути родился доношенный мальчик П. с массой тела 4020 г, длиной 57 см. Оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. Из анамнеза матери установлено: гибель брата в 2-месячном возрасте от черепно-мозговой травмы. После рождения была выполнена вакцинация против гепатита «В» и внутримышечное введение витамина К1 («Конакион»). В 1-е сутки жизни появилась отечность и гематома в области правого бедра, кровоточивость из мест инъекций, желудочное кровотечение. Данные клинические проявления были расценены как геморрагическая болезнь новорожденного, ранняя форма. В общем анализе крови: RBC $2,43 \times 10^{12}/л$, HGB 91 г/л, HCT 26,9%, PLT $264 \times 10^9/л$. По результатам гемостазиограммы коагуляционные нарушения выявлены не были (АЧТВ 20,8 сек, ПВ 13 сек,



Рис.

ПТИ 0,85; МНО 1,19; фибриноген 1,19 г/л). Результаты ТЭГ: низкая функциональность факторов свертывания (R 56,2 min), низкая функциональная активность тромбоцитов (МА 31,1 mm), низкая функциональная активность фибриногена (К 17,4 min). Учитывая клинические и лабораторные данные, выполнена коррекция геморрагического и анемического синдромов: трансфузия свежезамороженной плазмы, отмытых эритроцитов, антигеморрагического средства «Октаплекс», криопреципитата; внутривенное введение витамина К₁. Состояние ребенка было стабилизировано, геморрагический и анемический синдромы купированы. На 3-и сутки жизни отмечается увеличение размера гематомы с распространением выше паховой связки. По данным гемостазиограммы и ТЭГ отмечается гипокоагуляция (АЧТВ 108,8 сек, ПВ 12,4 сек, ПТИ 0,88; МНО 1,16; фибриноген 2,7 г/л; низкая

функциональность факторов свертывания R >10 min), которая корригировалась антигеморрагическим средством «Октаплекс». С целью уточнения причины геморрагического синдрома назначен дифференцированный анализ на концентрацию факторов свертывания, который выявил следовую активность фактора VIII. Проводилась заместительная терапия концентратом фактора VIII («Октанат»).

Результаты и обсуждение. Учитывая клинические и лабораторные данные, выставлен диагноз: Наследственный дефицит фактора VIII (Гемофилия А), тяжелая степень. Причиной геморрагического синдрома явилась следовая активность фактора VIII.

Заключение. Использование ТЭГ позволяет проводить интегрированную оценку гемостаза, что позволяет выбрать эффективную тактику оказания медицинской помощи новорожденному.

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

ВЫЯВЛЕНИЕ 46 НОВЫХ АЛЛЕЛЕЙ С ПОМОЩЬЮ СЕКВЕНИРОВАНИЯ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ У ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК РЕГИСТРА ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Среди всех человеческих генов, гены, кодирующие молекулы HLA, демонстрируют особенно высокий уровень полиморфизма. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является одним из этапов программного лечения многих злокачественных заболеваний системы крови и наследственных заболеваний. Важнейшим фактором, обуславливающим успех алло-ТГСК, остается совместимость больного и донора по HLA-генам. Обычно для регистров доноров ГСК используют методы, позволяющие получить результат на уровне низкого или высокого разрешения, при таком типировании есть вероятность не выявить новые аллели у доноров ГСК. Внедрение технологии секвенирования следующего поколения (NGS) позволяет получать типирование на уровне ультравысокого разрешения, а также определять полиморфизмы, приводящие к образованию у доноров ГСК новых аллелей, а, следовательно, избежать неожиданных несовпадений больного и донора по HLA-генам.

Цель работы. Оценить структуру разнообразия выявленных новых HLA-аллелей у доноров ГСК регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы. В период с августа 2019 года по май 2022 методом NGS было выполнено HLA-типирование 7069 доноров ГСК регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. У всех доноров было получено добровольное информированное согласие. Выделение геномной ДНК из образца периферической крови донора производили с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit и автоматизированной системы выделения ДНК QIAcube (Qiagen, ФРГ). HLA типирование проводили методом NGS с использованием набора AllType NGS Amplification Kits (One Lambda, США). Анализ полученных в результате секвенирования последовательностей HLA-генов проводили при помощи компьютерной программы TypeStream Visual Software (TSV) (One Lambda, США).

Результаты и обсуждение. В результате у доноров ГСК было выявлено 46 новых аллелей с различными вариантами полиморфизмов. Характеристика выявленных полиморфизмов представлена в таблице. 19 аллелям из 46 выявленных официально были

присвоены новые имена согласно комитету ВОЗ по HLA номенклатуре (A*02:01:01:208; A*02:957; A*03:445; A*24:521; A*26:01:01:53; A*26:01:64; A*66:44; A*68:288; B*13:152; B*18:01:01:74; B*35:01:70; C*06:02:01:93; C*07:02:01:161; C*07:1012; C*12:03:67; C*12:364; DQA1*05:51; DQB1*06:03:44; DRB1*01:141). Остальные аллели — в процессе рассмотрения заявок на новое имя.

Заключение. Внедрение в практику секвенирования следующего поколения позволяет получить полные последовательности генов HLA и без затруднений выявлять у доноров регистра новые аллели, что снижает вероятность неожиданных несовпадений больного и донора по HLA-генам. В зависимости от варианта полиморфизма, доноры с новыми, а, следовательно, редкими аллелями, могут быть учтены при подборе неродственного донора при проведении у больного алло-ТГСК.

Таблица

Характеристика выявленных полиморфизмов	Абсолютное число	% от числа выявленных полиморфизмов
Замены в ключевых экзонах	9	19,57
• Синонимичные замены	4	8,70
• Несинонимичные замены	5	10,87
Замены в неключевых экзонах	18	39,13
• Синонимичные замены	5	10,87
• Несинонимичные замены	13	28,26
Замены в интронах и UTR — областях	20	43,48
Аллели I класса	27	58,70
• ген A	10	21,74
• ген B	6	13,04
• ген C	11	23,91
Аллели II класса	19	41,30
• ген DRB1	5	10,87
• ген DQB1	6	13,04
• ген DQA1	3	6,52
• ген DPB1	4	8,70
• ген DPA1	1	2,17

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

НУЛЕВЫЕ HLA-АЛЛЕЛИ У НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК БАЗЫ ДАННЫХ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является в настоящее время неотъемлемой частью программной терапии различных заболеваний системы крови. Подбор HLA-совместимых донора и реципиента имеет решающее значение для результатов аллогенных ТГСК. Нулевые аллели HLA характеризуются отсутствием серологически детектируемого продукта. Они могут быть ошибочно диагностированы как нормально экспрессируемые варианты. Неправильная детекция нулевого HLA-аллеля при алло-ТГСК ведет к несоответствию донора и реципиента по HLA, которое будет

стимулировать аллогенные Т-клетки и запускать реакцию «трансплантат против хозяина» или, учитывая распространенность в настоящее время режимов кондиционирования пониженной интенсивности, «хозяин против трансплантата». Для некоторых нулевых HLA-аллелей возможна трансляция в усеченную полипептидную цепь, которая может действовать как минорный антиген гистосовместимости. HLA-типирование с высоким разрешением подразумевает исключение нулевых HLA-аллелей вне зависимости от места локации полиморфизма, вызвавшего появление нулевого аллеля.

Цель работы. Цель исследования — определить частоту встречаемости нулевых аллелей HLA-генов класса I: -A, -B, -C, и класса II: -DRB1, -DRB3, -DRB4, -DRB5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1 у доноров базы данных ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы. В исследование включены 9736 доноров гемопоэтических стволовых клеток базы данных ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, типированных методом секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing — NGS) на платформе MiSeq (Illumina, USA) в соответствии с рекомендациями производителей наборов для HLA-типирования (One Lambda, USA; CareDx, USA; GenDx, the Netherlands; Парсек, РФ). Частоты HLA-аллелей определялись с помощью алгоритма максимизации ожидания и программного обеспечения Arlequin 3.5.2.2.

Результаты и обсуждение. Среди аллелей класса I выявлены нулевые аллели: HLA-A*01:16N (инсерция в экзоне 3, сдвиг рамки считывания, образование стоп-кодона), HLA-B*51:11N (инсерция в экзоне 4, сдвиг рамки считывания, образование стоп-кодона) и HLA-B*57:79N

(делеция в экзоне 4, сдвиг рамки считывания, образование стоп-кодона). Каждый из этих аллелей определен 1 раз. Среди аллелей класса II выявлены нулевые аллели: HLA-DRB4*01:03:01:02N (мутация в месте сплайсинга перед экзоном 2, приводящая к делеции 17 пар нуклеотидов, сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона), определен 552 раза (у 3,8% гаплотипов); HLA-DRB5*01:10N (делеция в экзоне 2, сдвиг рамки считывания, образование стоп-кодона), определен 3 раза; HLA-DRB3*02:80:01N (нонсенс-мутация в экзоне 2), определен 1 раз; DRB5*01:27N (делеция в экзоне 2, сдвиг рамки считывания, образование стоп-кодона), определен 1 раз.

Заключение. Установлены существующие варианты и частота встречаемости нулевых аллелей HLA-генов класса I: -A, -B, -C, и класса II: -DRB1, -DRB3, -DRB4, -DRB5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1, наличие которых необходимо учитывать для оптимального подбора пары донор-реципиент с целью минимизации вероятности развития реакций «трансплантат против хозяина» и «хозяин против трансплантата».

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (ПППД) У БОЛЬНЫХ С ГЕПАТИТОМ С, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИНДОЛЕНТНЫМИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ ВГС+иНХЛ

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. академика Г.И. Сторожакова, ²НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ³ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», ⁴ГКБ им. В.М. Буянова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. акад. Г.И. Сторожакова, ⁵ГКБ им. В.М. Буянова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. акад. Г.И. Сторожакова, ⁶ГКБ им. В.М. Буянова, ⁷НИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. академика Г.И. Сторожакова, ⁸ГКБ им. В.М. Буянова, ⁹НИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра онкологии и лучевой терапии, ¹⁰РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Введение. Крупномасштабные эпидемиологические исследования, включающие 48 систематических обзоров и более 5000 пациентов ($n=5542$), выявили среднюю частоту инфицирования вирусом гепатита С (ВГС), равную 13%, причем было показано, что распространенность ВГС была намного выше у пациентов с В-неходжкинскими лимфомами (В-НХЛ) в сравнении с здоровой популяцией: 17% против 1,5% [W. Zhang, 2023]. Чаще всего отмечается ассоциация ВГС с индолентными лимфомами (ВГС+иНХЛ), ПППД создало возможность быстрой эрадикации ВГС. Однако, противоопухолевый эффект и продолжительность ПППД при ВГС+иНХЛ остается предметом дискуссий и обсуждения.

Цель работы. Оценить противовирусную и противоопухолевую эффективность ПППД в самостоятельном режиме или в комбинации с интерфероном (ИНФ) у первичных б-х ВГС+иНХЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 38 б-х с ВГС+иНХЛ, получавших в 2016–2023 гг. терапию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ГКБ им. В.М. Буянова, ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. Г.И. Сторожакова. Медиана возраста 52 года (31–83 лет), соотношение мужчин/женщин равное (51%/49%), большинство имели распространенные III–IV стадии (91%), В-симптомы были у 18 (46%) б-х. Экстранодальные поражения были у 88%, чаще всего вовлекалась селезенка 92%, печень 62%, костный мозг 89%. Из 35 б-х с поражением селезенки у 22 размер органа превышал 20 см. Цирроз печени диагностирован у 14 (37%) п-ов, причем у 10 из них выявляется и опухолевое поражение печени. По лабораторным показателям

выявлено снижение уровня тромбоцитов 30 (80%), гемоглобина 28 (74%), повышение уровня трансаминаз: АЛТ 80%, АСТ 76%, ГГТП и/или ШФ 52%, ЛДГ выше нормы было у 80% б-х, снижение уровня альбумина у 39%. ВГС РНК в дебюте у б-х колебалась от $1,2 \times 10^5$ до 1×10^6 копий/мл (медиана $3,6 \times 10^5$). Генотип 1 был у 50%. В качестве первой линии терапии больным назначались софосбувир-содержащие схемы. ПППД проводилась в среднем около 6 мес (от 4 до 8 мес.). В случае отсутствия полного противоопухолевого (ПР) эффекта к ПППД добавлялся ИНФ на 12–24 мес.

Результаты и обсуждение. Полная элиминация вируса была получена у 37 из 38 больных, однако ПР при использовании ПППД был достигнут только у 14 (37%) б-х. Ни у одного пациента с циррозом печени и со спленомегалией получить ремиссию не удалось. После недостаточно эффективного применения ПППД 24 б-м была назначена терапия ИНФ. Это позволило получить дополнительно ремиссию еще у 17 пациентов с исходной спленомегалией, 9 из них имели доказанный цирроз печени. Таким образом, при медиане наблюдения 42 мес, 4-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) у б-х на ПППД составила 70%, в случае комбинированного лечения (ПППД+ИНФ) — 82%, 4-л общая выживаемость в группе в целом была 79%.

Заключение. Противовирусное лечение является предпочтительной опцией первой линии терапии б-х с ВГС+иНХЛ. Из-за безопасности, скорости получения полного вирусологического ответа лечение следует начинать с ПППД. При отсутствии стойкого противоопухолевого эффекта, особенно при наличии значимой спленомегалии, эффективным является добавление к ПППД ИНФ на 12–24 мес.

Ликольд Е. Б.¹, Бидерман Б. В.¹, Пискунова И. С.¹, Смирнова С. Ю.¹, Дмитриева Е. А.², Бялик Т. Е.³, Никитин Е. А.², Сударики А. Б.¹

МУТАЦИИ *PLCG2* У ХЛЛ БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ИНГИБИТОРАМ ВТК

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», ³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

Введение. Ген *PLCG2* кодирует фосфолипазу Cg2 (*PLCg2*) — цитоплазматический фермент, который является важным звеном в передаче сигналов от В-клеточного рецептора. Основная функция *PLCg2* заключается в гидролизе фосфатидилинозитола на два вторичных медиатора, необходимых для клеточной пролиферации и эндоцитоза. Генетические нарушения, затрагивающие регуляторный домен *PLCg2*, приводят к усилению активности фермента и увеличению концентрации свободного кальция в клетке, что влечет за собой нарушение межклеточного сигналинга. Прогрессия заболевания

у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), получающих ингибиторы ВТК (ВТКи), часто связана с мутациями в генах тирозинкиназы Брутона (*ВТК*) и фосфолипазы Cg2 (*PLCG2*), приобретенными в процессе лечения. В то время как мутации в гене ВТК описаны достаточно подробно, данные о встречаемости мутаций гена *PLCG2* у российских больных с прогрессией ХЛЛ весьма ограничены.

Цель работы. Определить частоту встречаемости и аллельную нагрузку мутаций в гене *PLCG2* у российских больных ХЛЛ с устойчивостью к ковалентным ингибиторам ВТК.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы ДНК 60 больных с рецидивом ХЛЛ на терапии ВТК: 36 мужчин и 24 женщины. 57 больных получали ибрутиниб и 3 — акалабрутиниб. Всем больным был выполнен поиск мутаций в генах *PLCG2* (19, 20, 24 экзоны) и *ВТК* (11, 15, 16 экзоны) методом ВПС на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, USA) и рассчитаны частоты аллельных вариантов (VAF).

Результаты и обсуждение. Мутации в гене *ВТК* были выявлены у 38 больных, у 9 из них — 2–4 мутации одновременно. Мутации в гене *PLCG2* в нашей выборке были обнаружены всего у двух больных — в обоих случаях с низкой аллельной нагрузкой и одновременно с мутациями в 15 экзоне гена *ВТК*. У 1 больного были детектированы два нарушения: p.L845F:c.2535A>C, VAF 3,4% в гене *PLCG2*, а также мутация p.C481S:c.1442G>C, VAF 25% в гене *ВТК*. У второго больного были обнаружены одновременно четыре мутации: p.L845F:c.2535A>C в гене *PLCG2*, VAF 1,6% и три мутации в гене *ВТК* — p.C481S:c.1442G>C, VAF 30%; c.1442G>T, VAF 8% и c.1442G>A, VAF 2%.

Заключение. Согласно литературным данным, мутации в гене *PLCG2* у больных с устойчивостью к ВТК встречаются значительно реже, чем в гене *ВТК*: в 3–10% случаев как единственное событие и в 10–20% одновременно с мутациями *ВТК*, при этом в большинстве случаев аллельная нагрузка альтернативных вариантов *ВТК* значительно выше, чем *PLCG2*. Наши результаты, впервые полученные на российской выборке больных, частично подтверждают эти данные. Механизм устойчивости к терапии у больных с прогрессией ХЛЛ, связанный с мутациями в гене *ВТК*, широко описан в литературе, а вклад мутаций *PLCG2* в прогрессию ХЛЛ остается менее понятным. Возможно, в части случаев возникновения устойчивости к ВТК, нарушения в гене *PLCG2* являются вторичными событиями по отношению к мутациям в гене *ВТК* и/или результатом клональной эволюции опухоли. Однако размер нашей выборки недостаточен для уверенных выводов. Кроме того, по нашим и литературным данным у ~30% больных с устойчивостью к ВТК мутации в генах *ВТК* и *PLCG2* отсутствуют, поэтому требуются исследования альтернативных путей развития резистентности и дальнейшей прогрессии ХЛЛ при лечении ВТК.

Лозовая М. В., Гармаева Т. Ц., Дрозд Н. Н., Менделеева Л. П.

НЕКОТОРЫЕ ЗНАЧИМЫЕ АСПЕКТЫ РЕЗУЛЬТАТОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (РИД) ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ (НИР) В НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. При выполнении государственного задания научно-исследовательской деятельности: тематических разделов НИР, клинических исследований, договоров, грантов — основными результатами научной деятельности (РНД) являются разные виды РИД, напрямую влияющие на достижение целевых показателей, одобренных Минздравом России.

Цель работы. Повышение эффективности НИР с количественной и качественной оценкой РИД, выявление и своевременная правовая охрана РИД: продукта, способа, устройства и внешнего вида изделия, программы для ЭВМ (прЭВМ), базы данных (БД).

Материалы и методы. При патентно-информационных исследованиях довольно часто выявляли публикации о сущности разработанного РИД. Данное раскрытие в итоге порождает новизну разработки и лишает возможности получения правовой охраны. При проведении НИР и планировании РИД необходим эффективный инструмент выявления и контроля РНД. В качестве информационной платформы может быть использован модуль локальной информационно-аналитической системы учета и мониторинга РНД с четкой систематизацией «маршрута» РИД.

Результаты и обсуждение. Этап НИР при выборе темы, выполнении разделов является особо важным этапом жизненного цикла нового объекта, где возможно создание значимых и приоритетных РИД. На последующих этапах происходит накопление, обработка данных о параметрах, режимах, интервалах, результативности разработки, их анализ. Одним из критериев охраноспособности изобретения (ИЗ), полезной модели (ПМ) и промышленного образца (ПО)

является новизна разработки, поэтому этап НИР является наиболее ответственным периодом для сохранения информации о РИД. Перед обнародованием результатов НИР, которые могут быть зарегистрированы в качестве ИЗ, ПМ или ПО, важно избежать раннего раскрытия сведений, которые могут в дальнейшем препятствовать получению патента. Своевременная оценка охраноспособности РИД специалистом по интеллектуальной собственности позволит совместно с автором выстроить план комплексной защиты, разумной достаточности, сроков размещения сведений о РИД в открытом доступе. Однако, если по каким-либо объективным причинам представление для аудиторки состоялось, существует «авторская льгота» — 6 месяцев с момента обнародования сведений о РИД на выставке, в сети Интернет, в периодическом издании, в течение которых сохраняется возможность подать заявку на патент.

Заключение. Принимая решение о публикации данных о РИД, важно соотнести: потенциальную выгоду от раннего распространения в научной среде информации о новой разработке с репутационной целью; внесение вклада в результативность деятельности учреждения, практическую реализацию, возможный коммерческий потенциал в будущем при наличии патента. Эти аспекты дополняют и повышают научную значимость, приоритет научно-исследовательской деятельности, всестороннюю защиту интересов учреждения. При этом патенты на ИЗ, ПМ, ПО, свидетельства на прЭВМ, БД приравнены к публикациям в рецензируемых изданиях, в которых излагаются основные научные результаты.

Лужнова Н. Н.¹, Хороших О. В.¹, Киселёва Н. В.¹, Белохвостикова Т. С.², Капорская Т. С.¹, Корякина Л. Б.¹

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ ПО ДАННЫМ ГБУЗ ИОКБ

¹ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница», ²ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — это редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений. ПНГ-клон — клетки-потомки стволовой кроветворной клетки с мутацией гена фосфатидилинозитол гликана класса А (PIG-A), в результате которой нарушается экспрессия мембранных белков, защищающих клетки от разрушения системой компонента и приводящая к хроническому внутрисосудистому гемолизу. Стандартом диагностики ПНГ у пациентов с клинической и лабораторной картиной внутрисосудистого гемолиза является определение GPI-связанных гликопротеинов на поверхности эритроцитов (CD59),

нейтрофилов (CD24/FLAER), моноцитов (CD14 FLAER) методом проточной цитометрии в соответствии с рекомендациями международного общества клинической цитометрии (ICCS) 2018 г.

Цель работы. Оценить эффективность метода проточной цитометрии в диагностике ПНГ.

Материалы и методы. Проточная цитометрия позволяет выявить процент клеток с дефицитом или полным отсутствием GPI-связанных гликопротеинов (GPI-AP). Выделяют 3 типа эритроцитов: эритроциты с нормальной экспрессией GPI-AP (I типа), эритроциты с частичным дефицитом GPI-AP (II типа), эритроциты с полным отсутствием GPI-AP (III типа). Ответ дается лабораторией в виде процентного содержания того или иного типа клеток в периферической крови.

ПНГ-клон оценивается по нескольким клеточным линиям (эритроциты, нейтрофилы, моноциты). Определение GPI-дефицитных нейтрофилов и моноцитов является более точным тестом для оценки истинного размера ПНГ-клона. Высокочувствительная проточная цитометрия позволяет выявлять ПНГ — клон размером 0,01% и более. За период внедрения стандарта обследования с 2017 г. по 2023 г. в ГБУЗ ИОКБ проведено 335 цитометрических исследований. Исследования проведены на аппарате FACS Canto с использованием моноклональных антител: CD235a, CD45, CD15, CD64, FLAER, CD59, CD14, CD24.

Результаты и обсуждение. Из 335 цитометрических исследований в 52 случаях получен положительный результат. В последующем

исследование повторно выполнялось 40 пациентам. До 18 лет обследовано 12 пациентов. По полу и возрасту пациенты распределились следующим образом: 55,7% составили женщины с медианой возраста 34 года (от 18 до 70 лет) и 44,3% — мужчины с медианой возраста 39 лет (от 19 до 71 лет). Наличие положительного результата выявлено у 52 пациентов (17,6%). Значимый ПНГ клон выявлен у 31 пациента (10,5%), у 21 пациента обнаружен минорный клон.

Заключение. Метод проточной цитометрии является золотым стандартом диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии, его внедрение в рутинную клиническую практику позволяет своевременно установить диагноз и начать патогенетическую антикомплементарную терапию, что улучшает прогноз и качество жизни больных ПНГ.

Лучкина В. К., Братухина М. М., Алешина О. А., Волков Н. В., Васильева А. Н., Ахмерзаева З. Х., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Яцык Г. А., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

СЛУЧАЙ ОБРАТИМОЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИЛТЕРИТИНИБА У БОЛЬНОГО С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ С МУТАЦИЕЙ *FLT3-ITD*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Применение ингибитора FLT3-киназы — гилтеритиниба — в терапии рефрактерных/рецидивирующих форм острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), протекающего с мутацией в гене FLT3, позволяет повысить эффективность проводимой терапии. Крайне редкое токсическое осложнение терапии гилтеритинибом — задняя обратимая лейкоэнцефалопатия.

Цель работы. Описание клинического случая задней обратимой лейкоэнцефалопатии на фоне терапии гилтеритинибом в сочетании с различными противоопухолевыми препаратами.

Материалы и методы. Наблюдался больной 41 г., с дебютом ОМЛ, протекающего с мутацией *FLT3-ITD* (аллельное соотношение 0,65), гиперлейкоцитозом, нейрорлейкемией, промежуточный риск по «ELN 2022». МРТ головного мозга до лечения: выявлены единичные сосудистые очаги до 3 мм в лобных долях, расширение периваскулярных пространств Вирхова — Робина. Проведен курс химиотерапии по программе «7+3» с включением мидостаурина на 8–21 дни. Ликвор санирован после второй спинномозговой пункции. После курса ремиссия не достигнута: в миелограмме — 47% бластных клеток, в ликворе — цитоз 1 кл/мкл, 1 бласт по цитологии, 3,8% при ИФТ. Учитывая агрессию лейкоцитоз 31 день, перенесенные инфекционные осложнения (тяжелый энтероколит, инфекция перианальной области), начата терапия «Aza+Ven» (азациитидин 75 мг/м²; 1–7 дни, венетоклак 400 мг/сут; 1–28 дни) в комбинации с гилтеритинибом (120 мг/сут), продолжены спинномозговые пункции, ликвор санирован.

Результаты и обсуждение. На 16 день курс прерван в связи с развитием *E. coli* сепсиса и общемозговой симптоматики (головная боль,

тремор кистей и нижней челюсти). В ликворе — цитоз 4,5 кл/мкл, инфекционный агент не обнаружен. По данным МРТ выявлен субдуральный выпот в лобно-теменных областях головного мозга 6 мм, появление в височных долях полушарий головного мозга очагов без накопления парамагнетика 15×40 и 14×35 мм, в области гиппокампов 17×19 и 18×17 мм, усиление сигнала от твердой мозговой оболочки (рис. 1). После отмены гилтеритиниба выраженность головных болей уменьшилась, регрессировал тремор. После курса констатирована МОБ-негативная ремиссия ОМЛ, нейрорлейкемии нет. Учитывая вероятную нейротоксичность, выполнена смена ингибитора на мидостаурин в сочетании с курсами «Aza+Ven». МРТ через 3 месяца — уменьшение субдурального выпота до 3 мм, уменьшение очагов в височных долях до 6 мм и регресс в гиппокампе. Сохранился незначительный мелкоразмашистый тремор кистей. На фоне 4 курса «Aza+Ven+мидостаурин» верифицирован развернутый ранний рецидив ОМЛ — терапия отменена, начат прием гилтеритиниба 120 мг/сут. МРТ головного мозга через 7 дней — появление прежних очагов до 17 мм (рис. 2), вероятно, ассоциированных с терапией гилтеритинибом, доза снижена до 40–80 мг/сут. Проведен курс терапии децитабином 20 мг/м² 1–5 дни, венетоклак 400 мг/сут 1–7 дни. Терапия гилтеритинибом продолжена в постоянном режиме с коррекцией дозы. Достигнута МОБ-позитивная ремиссия ОМЛ без восстановления показателей крови, неврологической симптоматики нет.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует развитие задней обратимой лейкоэнцефалопатии на фоне применения гилтеритиниба и контроля МРТ головного мозга с коррекцией доз.

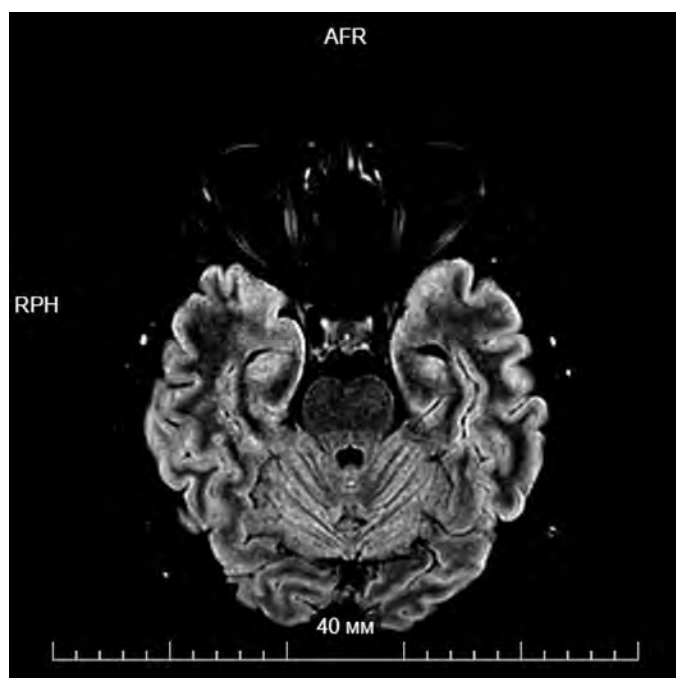


Рис. 1

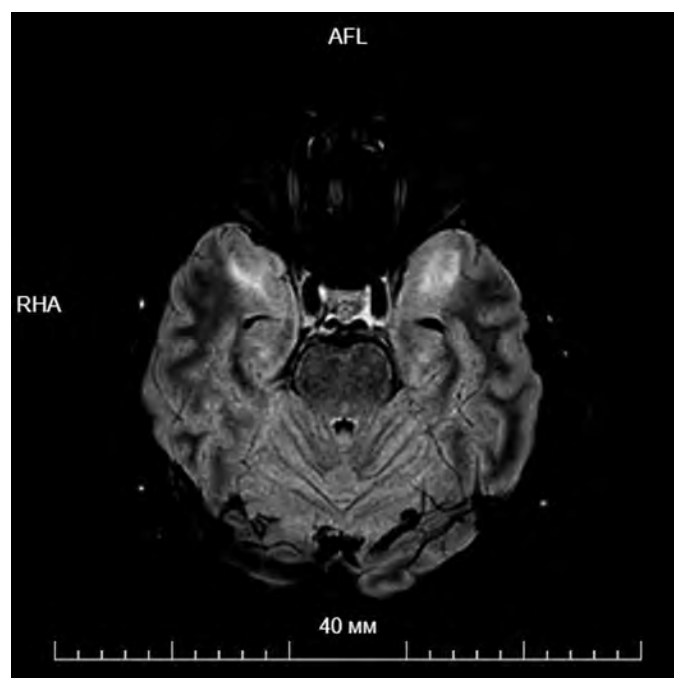


Рис. 2

Лыскова В. А., Капорская Т. С., Кузема Е. С., Лужнова Н. Н., Ребриков А. Н., Малюшкина Е. С., Петрова Л. М., Романова Е. В.,
Кустанович М. А., Грекина М. И., Шнайдер А. А., Данилова Е. А., Токарева Н. П.

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ В ДЕБЮТЕ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ГБУЗ «Ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — клональное опухолевое заболевание кроветворной ткани, связанное с мутацией клетки-предшественницы гемопоэза, следствием которой становятся блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток. По данным разных авторов, внекостномозговые локализации при ОМЛ встречаются в 3–8% случаев. В мировой литературе описаны случаи центрального несахарного диабета при ОМЛ с определенными цитогенетическими aberrациями. У пациентов с инверсией 3 хромосомы и моносомией 7 хромосомы частота встречаемости данного осложнения значимо выше. Существует теория, что моносомия 7 хромосомы может привести к аномальной экспрессии гена миграции нейтрофилов, что в свою очередь способствует хемотаксису нейтрофилов, инфильтрации задней доли гипофиза и развитию центрального несахарного диабета.

Цель работы. Проанализировать редкий клинический случай.

Материалы и методы. Была проанализирована история болезни пациентки М. (19 лет) с диагнозом: острый миелоидный лейкоз с inv(3) (реаранжировкой MECOM), ассоциированный с моносомией 7 хромосомы (WHO 2022). De novo от 09.03.2023. 45, XX, inv(3) (q21q26),-7. Гиперэкспрессия EVII, WTI, BAALC.

Результаты и обсуждение. Пациентка поступила в гематологическое отделение с жалобами на общую слабость, сухость во рту, жажду, повышение Т тела до 37,5 °С. На основании данных гемограммы (L 2×10⁹/л, бласты 2%, Нб 84 г/л.), миелограммы (48,6% бластов), ИФТ

(CD34+HLA-DR⁺-CD7⁺CD117⁺CD13⁺CD71⁺CD38⁻MP0⁻CD45⁺) установлен диагноз острого миелоидного лейкоза. По результатам стандартного кариотипирования и молекулярного исследования костного мозга пациентка отнесена к неблагоприятной группе риска (ELN 2022). Осмотрена эндокринологом, заподозрен центральный несахарный диабет, вторичный по отношению к ОМЛ. Иницирована терапия десмопрессином с эффектом в виде разрешения полиурии, полидипсии. В качестве режима индукции ремиссии проведен курс ХТ «7+3Daup00». При обследовании пациентки в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» констатировано первично-рефрактерное течение ОМЛ. В качестве блока реиндукции ремиссии проведена терапия: 5-AZA+Ven+ATRA+Len, достигнута костномозговая ремиссия. Ввиду отсутствия полностью совместимых неродственных доноров в Российском регистре пациентке была выполнена аллогенная родственная гапло-ТГСК с миелоаблативным режимом кондиционирования FluBu8. На день +23 констатировано неприжизнение донорского костного мозга и отсутствие ремиссии ОМЛ, что отражает абсолютно рефрактерное течение заболевания.

Заключение. За 50-летнюю историю существования нашего отделения это первый случай центрального несахарного диабета на фоне гемобластоза. Первичные проявления ОМЛ характеризуются клиническим полиморфизмом, что требует особого внимания при анализе анамнестических и клинических данных, которые могут свидетельствовать о наличии экстрамедуллярного поражения.

Маджяра О. П., Черных Ю. Б., Митина Т. А.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ Фолликулярной лимфомы в МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) является распространенным лимфопролиферативным заболеванием, занимая второе место по встречаемости среди лимфом. Терапевтические опции для лечения ФЛ включают курсы иммунохимиотерапии с включением анти-CD20 моноклональных антител. Заболевание, как правило, характеризуется благоприятным прогнозом и хорошим ответом на лечение, однако рецидивные/рефрактерные формы ФЛ остаются значимой клинической проблемой.

Таблица 1. Характеристики заболевания

Цитотип	n (%)
1–2	48 (63,2)
3	14 (18,4)
НД	14 (18,4)
Стадия	n (%)
I	6 (7,9)
II	11 (14,5)
III	45 (59,2)
IV	14 (18,4)
bulky	5 (6,6)

Таблица 2. Схемы лечения ФЛ 1-й линии

Схема лечения	n	%
RCHOP	48	64,9
RB	9	12,2
RCOP	5	6,8
CHOP	4	5,4
R-mono	4	5,4
R-mono+ЛТ	1	1,4
RB+ЛТ	1	1,4
RFC	1	1,4
CV	1	1,4

RCHOP — ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; RB — ритуксимаб, бендамустин; RCOP — ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон; CHOP — циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; R-mono — монотерапия ритуксимабом; ЛТ — лучевая терапия; RFC — ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид; CV — циклофосфамид, винкристин.

Цель работы. Изучить подходы к лечению пациентов с фолликулярной лимфомой в Московской области.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 95 амбулаторных карт пациентов с диагнозом «Фолликулярная лимфома», обратившихся в КДЦ МОНИКИ в период с 01.06.2021 по 01.06.2023. В исследование были включены пациенты с периодом наблюдения более 6 месяцев. Диагноз ФЛ и ответ на терапию оценивались согласно общепринятым критериям. В анализе использовались методы описательной статистики.

Результаты и обсуждение. В анализ включено 76 пациентов, мужчины — 23 (30,3%), медиана возраста 55 лет. Медиана наблюдения составила 40 месяцев. Характеристики заболевания отражены в таблице 1. У 77,6% пациентов заболевание диагностировано в III–IV стадиях. Экстранодальные очаги включали костный мозг, мягкие ткани, легкое, кожу, двенадцатиперстную кишку, конъюнктиву.

Таблица 3. Терапия ФЛ 2-й линии

Схемы	n
RB	9
RCHOP	3
RBAC	2
RDHAP	2
RICE	1
RCOEP	1
RFC	1
R-mono	1
G-mono	1
G-Len	1
FC	1
CV	1

RB — ритуксимаб, бендамустин; RCHOP — ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; RBAC — ритуксимаб, бендамустин, цитарабин; RDHAP — ритуксимаб, дексаметазон, цисплатин, цитарабин; RICE — ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид; RCOEP — ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, этопозид, преднизолон; RFC — ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид; R-mono — монотерапия ритуксимабом; G-mono — монотерапия обинтузумабом; G-Len — обинтузумаб, леналидомид; FC — флударабин, циклофосфамид; CV — циклофосфамид, винкристин.

Трансформация в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДБКЛ) отмечена у 2 пациентов (через 3 и 126 мес). Наблюдение рекомендовано 4 пациентам (5,3%). У 2 пациентов через 5 и 12 месяцев начата терапия, у 1 — зафиксирована трансформация в ДБКЛ, у 1 — продолжено наблюдение. Большинству пациентов (94,7%) в 1 линии проводилась медикаментозная терапия. Схемы лечения 1 линии отображены в таблице 2. Частота общего ответа на терапию 1-й линии составила 87,8%. Поддерживающая терапия ритуксимабом проводилась у 56 пациентов (86,1%). Среди 18 пациентов с частичным ответом 7 больных достигли полного ответа в течение периода поддерживающей терапии и наблюдения после нее. Рецидив заболевания верифицирован у 16 пациентов (24,6%). Медиана длительности 1-й ремиссии составила 21,5 мес. Рефрактерность к 1 линии терапии отмечена у 9 пациентов. Схемы лечения 2-й линии включали курсы высокодозной терапии, обинутизумаб-содержащие курсы (таблица 3).

Ответ на терапию 2-й линии отмечен у 16 пациентов. Терапия 3-й и более линий проводилась 9 пациентам, у 6 из них отмечалась первичная рефрактерность заболевания или ранний рецидив. В качестве терапевтических опций применялись RCHOP-подобные курсы, бендамустин-содержащие курсы, терапия обинутизумабом, метрoномная терапия, дувелисиб. Полученные результаты сопоставимы с результатами российских и зарубежных центров. У большинства пациентов зафиксирован ответ на 1-ю линию терапии, однако в 30% случаев отмечен рецидив или первичная рефрактерность. В 10% случаев требовалось проведение терапии третьей/четвертой линией.

Закключение. Подходы к лечению пациентов с ФЛ соответствовали клиническим рекомендациям. Лечение рефрактерной и рецидивирующей ФЛ в настоящее время остается актуальным вопросом. Разработка новых агентов в терапии ФЛ является перспективным направлением современной гематологии.

Макеева Л. М., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г.

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ *BCR::ABL*-ТИРОЗИНКИНАЗЫ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ

Введение. Внедрение в клиническую практику принципиально новых подходов к лечению хронического миелолейкоза (ХМЛ) позволило достичь длительной безрецидивной ремиссии у этих больных и увеличить продолжительность их жизни. Основой терапии ХМЛ в настоящее время являются препараты из группы ингибиторов *BCR::ABL*-тирозинкиназы. Для преодоления резистентности к иматинибу при лечении ХМЛ созданы ингибиторы *BCR::ABL*-тирозинкиназы II поколения такие, как дазатиниб и нилотиниб. По мере применения данных препаратов стали появляться сообщения о развитии офф-таргетных эффектов. Одними из наиболее значимых побочных явлений на фоне терапии ингибиторами *BCR::ABL*-тирозинкиназы являются проявления кардиотоксичности.

Цель работы. Исследовать влияние ингибиторов *BCR::ABL*-тирозинкиназы на липидный обмен, поскольку повышение показателей общего холестерина (ОХ) и липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) является ключевым предиктором развития сердечно-сосудистых событий.

Материалы и методы. Нами было проведено исследование уровней ОХ и ХС-ЛПНП в сыворотке крови у 113 пациентов, получающих лечение ингибиторами *BCR::ABL*-тирозинкиназы I и II поколения. Исследование липидного профиля проводилось на разных сроках приема терапии — от 2 недель до 156 месяцев.

Результаты и обсуждение. При анализе уровня ОХ в сыворотке крови нами выявлены статистически значимые различия в зависимости от принимаемого препарата из группы ингибиторов *BCR::ABL*-тирозинкиназы и времени его приема. Так, у пациентов, получающих нилотиниб, наблюдался статистически значимо больший уровень

ОХ, чем на дазатинибе и иматинибе, уже на ранних сроках лечения (до 12 мес) — 6,2 (5,6–6,7) ммоль/л ($n=13$, $p=0,0002$). Причем указанные уровни ОХ также превышают и нормальные значения. По мере увеличения сроков терапии нилотинибом выявлено не только увеличение значимости статистических различий данного показателя, но продолжающийся рост уровня верхней границы интерквартильного размаха: с 6,7 ммоль/л на сроках терапии менее 12 мес до 6,95 ммоль/л на сроках терапии 38–156 мес. У пациентов, получающих иматиниб или дазатиниб, аналогичных изменений липидного профиля выявлено не было. Статистическая достоверность более высоких уровней ОХ у пациентов с ХМЛ, получающих лечение нилотинибом, сохранялась и на более поздних сроках терапии. При анализе уровней ОХ на различных сроках терапии иматинибом, напротив, отмечена положительная уменьшения не только медиан, но и верхней границы интерквартильного размаха, однако данные изменения не имеют статистической значимости. При анализе уровня ХС-ЛПНП отмечается его повышение, также начиная уже с ранних сроков терапии нилотинибом. Однако статистическая значимость больших концентраций ХС-ЛПНП при приеме нилотиниба достигается на сроках терапии более 38 мес, достигая значения 6,2 (5,6–6,95) ммоль/л ($n=15$, $p=0,009$).

Закключение. Таким образом, одним из возможных нежелательных эффектов ингибиторов *BCR::ABL*-тирозинкиназы, применяемых при лечении ХМЛ, является развитие гиперхолестеринемии и дислипидемии — значимых предикторов развития сердечно-сосудистых событий. Наибольший вклад в развитие данных состояний вносит применение ингибитора *BCR::ABL*-тирозинкиназы II поколения — нилотиниба.

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

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ТРЕПАНОБИОПСИИ КОСТНОГО МОЗГА ВРАЧАМИ-ГЕМАТОЛОГАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трепанобиопсия костного мозга (ТБКМ) с последующим проведением гистологического, иммуногистохимического исследований — «золотой диагностический стандарт» в гематологии при многих опухолевых и неопухолевых заболеваниях системы крови (ЗСК). Своевременно и правильно выполненная медицинская манипуляция ТБКМ позволяет получить качественный биопсийный материал, что способствует установлению точного диагноза. Согласно приказу Минтруда России от 11.02.2019 № 68н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-гематолог» выполнение ТБКМ относится к необходимым навыкам врача-гематолога.

Цель работы. Изучить охват выполнения ТБКМ врачами-гематологами в Российской Федерации (РФ), выявить проблемы и предложить мероприятия по их устранению.

Материалы и методы. Проанализированы данные анонимного заочного онлайн анкетирования 294 «взрослых» врачей-гематологов 66 субъектов РФ из всех федеральных округов в 2023 году.

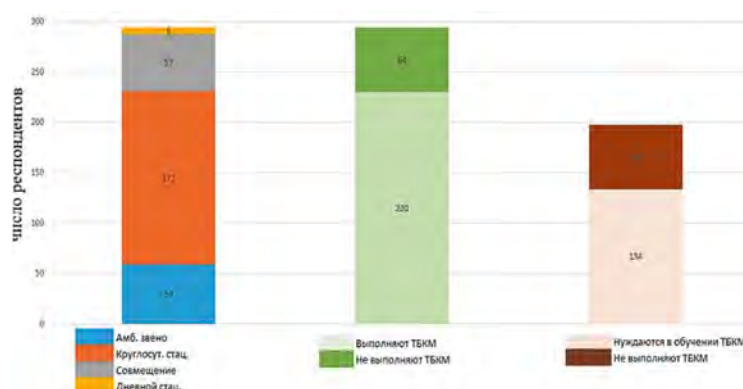


Рис. Характеристика опроса респондентов по организационным вопросам выполнения трепанобиопсии костного мозга

Статистическая обработка информации осуществлена с помощью программы Excel.

Результаты и обсуждение. Из 294 респондентов 59 (20,1%) врачей-гематологов работают в амбулаторном звене, 172 (58,5%) в круглосуточном стационаре, 6 (2%) в дневном стационаре и 57 (19,4%) совмещают работу в двух гематологических структурных подразделениях. ТБКМ выполняют 230 (78,2%) из 294 специалистов. Из работающих в амбулаторных условиях ТБКМ выполняют 28 (47%) врачей, а в условиях стационара 202 (86%). Основными причинами невыполнения ТБКМ отмечены: правовые риски, связанные с потенциальным развитием осложнений при выполнении ТБКМ; финансовые (отсутствие возможности проведения на амбулаторном этапе исследований трепанобиоптатов); недостаток навыка выполнения манипуляции. Работать одноразовыми иглами для ТБКМ предпочитают 213 (92,6%) из 230 врачей. Многоразовый инструментарий используют 8 врачей из 5 субъектов по причине более качественного забора материала,

тогда как 9 врачей — из-за отсутствия одноразовых игл. Интересно, что на необходимость проведения обучения методике выполнения ТБКМ указывают 134 (45,6%) врача из 48 субъектов РФ, а не только 64, не выполняющих ТБКМ.

Заключение. Результаты исследования показали необходимость привлечения внимания к вопросу выполнения ТБКМ, в первую очередь, заведующих кафедр медицинских университетов, осуществляющих подготовку по специальности «Гематология» в части увеличения практических часов на овладение методике ТБКМ во всех образовательных программах, главного внештатного специалиста гематолога субъекта РФ и руководителей профильных структурных подразделений медицинских организаций с целью организации наставничества над молодыми специалистами, принятия организационных мер по выполнению исследований трепанобиоптатов. На федеральном уровне требуется принятие/внесение изменений в действующие нормативные правовые акты по защите прав врачей в части профессиональных рисков.

Мальчикова А. О., Фролова И. Н., Клясова Г. А.

ЗНАЧЕНИЯ ИНДЕКСА ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ ГАЛАКТОМАННАНА У РАЗНЫХ ВИДОВ *ASPERGILLUS*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ЖИДКОСТИ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА ОТ БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНЫМ АСПЕРГИЛЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основным и ранним методом диагностики инвазивного аспергиллеза легких у больных гемобластомами остается выявление антигена *Aspergillus* (галактоманнана) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Индекс оптической плотности (ИОП) галактоманнана (ГМ) может варьировать в зависимости от вида *Aspergillus*.

Цель работы. Оценить значение ИОП ГМ в жидкости БАЛ при выделении разных видов *Aspergillus*.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены больные ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с гематологическими заболеваниями и ИАЛ (2004 — 2022 гг.), у которых из жидкости БАЛ были получены *Aspergillus* spp. в монокультуре и было проведено определение ИОП ГМ в БАЛ. Все случаи ИАЛ были микологически подтвержденными (критерии EORTC/MSG, 2020 г.).

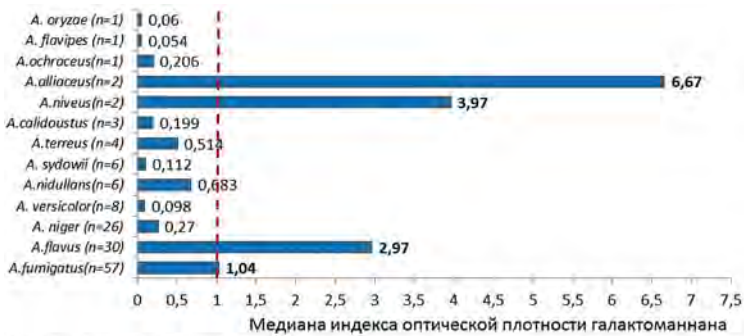


Рисунок. Медиана индекса оптической плотности галактоманнана у разных видов *Aspergillus* spp

Культуру *Aspergillus* spp. получали на среде Чапека или Сабуро с декстрозой. Идентификацию грибов проводили на основании морфологии (de Hoog G.S. et al., 2021) и методом масс-спектрометрии. ИОП ГМ определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностической тест-системы Platelia Aspergillus Ag (Bio-Rad, США).

Результаты и обсуждение. В течение 19 лет в анализ были включены 147 больных с ИАЛ, из жидкости БАЛ которых было выделено 147 штаммов *Aspergillus* spp. Ведущими в этиологии ИАЛ были *A. fumigatus* (38,8%), *A. flavus* (20,4%), *A. niger* (17,7%). Доля более редких *Aspergillus* spp. составила 23,1%, в их число вошли *A. versicolor* (5,4%), *A. sydowii* (4,1%), *A. nidulans* (4,1%), *A. terreus* (2,7%), *A. calidoustus* (2%), *A. niveus* (1,4%), *A. alliaceus* (1,4%), *A. ochraceus* (0,7%), *A. oryzae* (0,7%), *A. flavipes* (0,7%). При анализе медианы ИОП ГМ в жидкости БАЛ среди разных видов *Aspergillus*, полученных в монокультуре, этот показатель варьировал (рисунок) и составил 0,683 (разброс от 0,037 до 18,990). Наиболее высокие значения медианы ИОП ГМ были зарегистрированы у *A. alliaceus* (6,67), причем, достоверно выше в сравнении с другими *Aspergillus* spp. ($p < 0,05$). Наименьшие значения медианы ИОП ГМ были определены у *A. flavipes* (0,054) и *A. oryzae* (0,060). У *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger* медианы значения ИОП ГМ составили 1,040, 2,970 и 0,270, соответственно. Значения ИОП ГМ более 1,0 в жидкости БАЛ были определены у 43% штаммов.

Заключение. Разные виды *Aspergillus* имели разные значения ИОП ГМ, включая диагностически незначимые ($< 1,0$). В этой связи крайне важным является проведение полного объема исследований для диагностики ИАЛ, включая культуральные и иммунологические.

Мамонов В. Е., Чеботарёв Д. И., Соловьёва А. А., Наконечный В. А., Пономарёв Р. В., Лукина Е. А.

ЛУЧЕВЫЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Болезнь Гоше (БГ) — одна из наиболее распространенных наследственных лизосомных болезней накопления, развивается в результате недостаточности фермента глюкоцереброзидазы и накопления неметаболизированного глюкозилцерамида в лизосомах тканевых макрофагов. Поражение костно-суставной системы, в том числе остеонекрозы, типично для БГ. Патогенез остеонекрозов при БГ недостаточно изучен.

Цель работы. Изучить лучевую и гистологическую картину поражения проксимального отдела бедра при развитии асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК) у пациентов с БГ I типа.

Материалы и методы. В группе из 251 пациента с БГ были изучены рентгенограммы и МРТ проксимального отдела обеих бедренных костей (всего 502 лучевых изображений). Средний возраст на момент

исследования составил 44,5 года (от 20 до 86 лет). Мужчины — 42%, женщины — 58%. У 20 пациентов, выполнен анализ гистологических препаратов костных фрагментов, удаленных при эндопротезировании тазобедренного сустава по поводу АНГБК (окраска Г:Э).

Результаты и обсуждение. Патологические изменения, характерные для остеонекроза, выявлены в 93 головках бедренных костей у 76 пациентов (у 17 человек — двухстороннее поражение). Изменения включали: деформацию головки бедренной кости по типу соха тагна в 10 случаях, АНГБК без коллапса суставной поверхности — в 22 случаях, АНГБК с коллапсом суставной поверхности головки бедренной кости — в 61 случае. В 62 случаях АНГБК был сопряжен с остеосклерозом в шейке и межвертельной зоне. При гистологическом исследовании: во всех образцах определялась интерстициальная

и диффузно-очаговая инфильтрация костного мозга клетками Гоше с участками жирового и кроветворного костного мозга не зависимо от длительности заместительной ферментной терапии БГ; сохранная кроветворная ткань распределена неравномерно; в участках диффузно-очаговой инфильтрации определялся фиброз и отёк стромы с периваскулярным фиброзом, поля грубоволокнистой соединительной ткани, среди которых находились скопления клеток Гоше с участками их некролиза и некроза с выпадением кристаллов холестерина.

Заключение. АНГБК выявляется у 30% пациентов с БГ, причем в 22% из них имеется двустороннее поражение. Перенесенный в детском возрасте АНГБК приводит к формированию соха magna с субклиническим течением патологии тазобедренного сустава у 4% больных. У взрослых пациентов АНГБК в 66% случаев осложняется

коллапсом головки бедра. При БГ мозаичный фиброз преимущественно периваскулярных областей костномозговых пространств, выявленный в губчатой кости проксимального отдела бедра в участках, сопряженных с АНГБК может свидетельствовать об ишемии в метафизарных отделах, что приводит к остеосклерозу, выявляемому при МРТ и рентгенографии. Учитывая то, что развитие фиброза, это одна из форм процесса репарации любой природы, ишемия является лишь одной из возможных причин повреждения клеток, которое может наблюдаться при токсическом воздействии, травмах и др. Выявленные особенности лучевой и гистологической картины АНГБК при БГ не позволяют достоверно связать фиброз с одной лишь ишемией, но могут служить обоснованием выбора тактики лечения остеонекрозов у этих пациентов.

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

РОЛЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РЕЦИДИВАХ И РЕФРАКТЕРНОМ ТЕЧЕНИИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. До настоящего времени стратегия лечения пациентов с рецидивом или рефрактерным течением (Р/Р) классической лимфомы Ходжкина (ЛХ) остается до конца нерешенной. Учитывая молекулярные характеристики ЛХ, накопленный опыт применения ингибиторов иммунных контрольных точек, перспективным является интеграция моноклональных анти-PD-1 препаратов в схему химиотерапии с целью индукции ремиссии заболевания и поддерживающую терапию в период после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у больных Р/Р

Цель работы. оценка эффективности иммунохимиотерапии ниволумабом в комбинации с бендамустином, гемцитабином и винорелбином (Nivo-BeGEV) у пациентов с Р/Р ЛХ, кандидатов для ауто-ТГСК и роли поддерживающей терапии ниволумабом.

Материалы и методы. В период с 2018 по 2023 г. в проспективное многоцентровое исследование было включено 63 пациента с Р/Р ЛХ, которые получали терапию Nivo-BeGEV. Для оценки ответа в соответствии с критериями LYRIC выполняли компьютерную томографию, совмещенную с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ-КТ).

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 14 (1–60) месяцев. Полную ремиссию заболевания констатировали в 100% случаев. Ранний рецидив зарегистрировали в 3/63 (4,7%) случаях. Общая и беспрогрессивная выживаемости составили 100% и 94% соответственно. Поддерживающую терапию ИКТ после ауто-ТГСК получили 28/63 (44,4%). При оценке роли поддерживающей терапии ингибиторами иммунных контрольных точек мы не увидели существенной разницы БСВ между группами. Однако если сравнивать точечные оценки БСВ в контрольной точке 12 месяцев ($p=0,000088$) и 18 месяцев ($p=0,000385$) проявляется статистически значимая разница между группами при увеличении сроков наблюдения в пользу группы с ниволумабом.

Заключение. Результаты проспективного многоцентрового исследования иммунохимиотерапии по схеме Nivo-BeGEV как подготовки к ауто-ТГСК у пациентов с Р/Р ЛХ продемонстрировали высокую эффективность вне зависимости от структуры и длительности предшествующей терапии. Интеграция ингибиторов иммунных контрольных точек в поддерживающую терапию позволяет стабилизировать достигнутую ремиссию заболевания.

Мансурова Ю. Р.¹, Сафуанова Г. Ш.², Якупова Э. В.¹, Байрамгулов Р. Р.¹

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

¹ГБУЗ Республиканская детская клиническая больница, ²Башкирский государственный медицинский университет, Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова

Введение. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — это злокачественное заболевание кроветворной системы, характеризующееся быстрой и неконтролируемой пролиферацией незрелых лимфоцитов в костном мозге и крови. Избыточное количество аномальных бластных клеток приводит к тяжелым нарушениям кроветворения, связанных с недостаточным количеством форменных элементов крови. ОЛЛ является самым распространенным видом онкологической патологии среди детского возраста, составляя около 25% от всех случаев опухолей, которые встречаются у детей. В данной статье мы рассмотрим основные аспекты эпидемиологии ОЛЛ, имеющие высокую значимость, поскольку полученные данные можно использовать для разработки эффективной программы помощи детям и возможности планирования системы здравоохранения, так как от показателя заболеваемости напрямую зависят финансовые затраты на лечение.

Цель работы. Изучить общую характеристику больных детского возраста острым лимфобластным лейкозом в Республике Башкортостан, и такой эпидемиологический показатель как заболеваемость за период 2017–2022 гг.

Материалы и методы. Проанализированы данные 174 пациентов с острым лимфобластным лейкозом, из которых 149 больных В-клеточной формой ОЛЛ и 23 — Т-клеточной формой заболевания. Мальчиков от числа всех пациентов составило 57,5%, девочек — 42,5%. Расчеты проводились с учетом официальных данных

статистики по Республике Башкортостан о численности детского населения от 0 до 18 лет включительно за период 2017–2022 гг.

Результаты и обсуждение. Заболеваемость ОЛЛ за анализируемый период близка в данному показателю в других регионах России. Максимальная заболеваемость отмечается в 2022 году — 3,8 случая на 100 тыс. населения, что вероятно связано с совершенствованием методов лабораторной диагностики в республике за последние 5 лет. Показатель заболеваемости по годам распределился следующим образом: 2017 г. — 2,6 случая на 100 тыс. населения, 2018 г. — 3,1 случая на 100 тыс. населения, 2019 г. — 2,1 случая на 100 тыс. населения, 2020 г. — 2,9 случая на 100 тыс. населения, 2021 г. — 2,9 случая на 100 тыс. населения, 2022 г. — 3,8 случая на 100 тыс. населения. Структура распределения по полу для В-клеточного ОЛЛ составила 54,4% мальчиков и 45,6% девочек, для Т-клеточного ОЛЛ 91,4% мальчиков и 8,6% девочек. Детей в возрасте от 0 до 5 лет составило 58,9% от всех детей с данной патологией за исследуемый период. 23,5% детей находились в возрасте 6–10 лет, когда заболевание впервые возникло, и 17,6% пациентов были в подростковом возрасте 11–18 лет.

Заключение. В ходе проведенного исследования было выявлено, что заболеваемость у детей ОЛЛ в Республике Башкортостан остается стабильным за период наблюдения. Большинство случаев заболевания встречается в возрасте 0–5 лет, что соответствует литературным данным о пике заболеваемости ОЛЛ, а с увеличением

же возраста частота заболевания снижается. В-клеточная форма ОЛЛ выявляется практически поровну у мальчиков и девочек, в то время как Т-клеточная форма поражает преимущественно лиц

мужского пола. Проблема ОЛЛ среди детей остается актуальной и эпидемиологические показатели данной патологии требуют дальнейшего изучения.

Мартышева Н. В., Кириченко А. М., Приступа А. С., Болотин С. Г.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БОЗУТИНИБА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ВО 2-й, 3-й и 4-й ЛИНИИ ТЕРАПИИ

ГБУ РО «Областная клиническая больница»

Введение. Бозутиниб — ингибитор тирозинкиназы 2-го поколения (ИТК-2), который в настоящее время довольно широко применяется для лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ) у пациентов с рефрактерностью или непереносимостью ИТК-1, или предшествующих ИТК-2 (нилотиниб, дазатиниб). Прогноз у таких пациентов крайне неблагоприятен, внедрение бозутиниба в клиническую практику способно приводить к высоким уровням молекулярных и цитогенетических ответов.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность применения бозутиниба у пациентов в хронической фазе ХМЛ, рефрактерных к лечению ИТК-1 и других ИТК-2, либо их непереносимостью, а также сроки и уровень достижения молекулярных ответов.

Материалы и методы. Для анализа использовались амбулаторные карты 10 пациентов с диагнозом ХМЛ (8 женщин и 2 мужчин) в возрасте 49–87 лет (медиана 63,3 года). Все пациенты до начала терапии бозутинибом находились в хронической фазе. Бозутиниб назначался в следующих линиях терапии: вторая — у 4 пациентов, третья — у 3 пациентов, четвертая — у 3 пациентов. Причина перехода на бозутиниб — у 5 пациентов рефрактерность к предыдущим ИТК (иматиниб, дазатиниб, nilотиниб) и у 5 пациентов непереносимость предыдущих ИТК. Срок терапии ИТК в предыдущих линиях составил 14 — 234 месяца (медиана 104,7 месяцев).

Результаты и обсуждение. Продолжительность терапии бозутинибом составила 5 — 41 месяц (медиана 22,9 месяцев). Суточная доза бозутиниба составила: 300 мг — у 4 пациентов (40%), 400 мг — у 4 пациентов (40%), 500 мг — у 2 пациентов (20%). За время наблюдения гематологическая токсичность (тромбоцитопения 2 ст) зарегистрирована у 2 пациентов (20%). Негематологическая токсичность со стороны ЖКТ, не требовавшая отмены препарата, но повлекшая редукцию дозы, отмечена у 6 пациентов. Мелкопапулезная кожная сыпь отмечена у 1 пациента. Оценка эффективности терапии проводилась путем количественного определения экспрессии гена BCR-ABL. Полный молекулярный ответ (ПМО) достигнут или продолжал сохраняться у 4 пациентов (40%), на контрольное определение уровня экспрессии после смены терапии не явились 2 пациента (20%). У 4 пациентов (40%) ответ не достигнут: из них у 1 — обнаружена мутация T315I, остальные 3 пациентов получали бозутиниб в 3 и более линии терапии и/или в неполной терапевтической дозе.

Заключение. Применение бозутиниба способно удерживать достигнутый ПМО. Развитие токсичности, преимущественно со стороны ЖКТ, у большей части пациентов потребовало снижения дозы препарата. Назначение бозутиниба в 3 и более линии терапии, а также в дозе 300–400 мг/сут снижают его эффективность в плане достижения оптимального ответа на терапию.

Марченко Я. М.¹, Хачатрян М. В.², Григорян З. Э.³

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК, И БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

¹ГБУЗ СК СККОД, ²ГОУ ВПО СГМУ, ³АМНО Нефрологический центр

Введение. Поражение почек при множественной миеломе (ММ) может быть первым или единственным проявлением этого заболевания и служит важнейшим негативным прогностическим фактором, уменьшающим выживаемость пациентов. Основная причина поражения почек при ММ — поражение структур нефрона моноклональными легкими цепями. Наиболее часто развивается миеломная нефропатия (33–57% от всех причин почечной недостаточности), реже AL-амилоидоз (21%) и болезнь отложения легких цепей (22%). Почечная недостаточность занимает 2 место среди причин смерти при множественной миеломе.

Цель работы. Провести сравнительный анализ факторов, оказывающих влияние на поражение почек при ММ, и оценить изменения функции почек на фоне проводимой химиотерапии.

Материалы и методы. Ретроспективному анализу были подвергнуты показатели 100 пациентов гематологического отделения ГБУЗ СК СККОД за 2020–2022 гг. Пациенты были распределены на две группы: I группа — 50 пациентов с ММ, осложненной поражением почек; II группа — 50 пациентов с ММ без поражения почек. Демографические, конституциональные показатели, схемы лечения не влияли на результаты исследования. Изучались следующие параметры на момент постановки диагноза и через 6–12 месяцев проводимой химиотерапии: время до постановки диагноза, костные поражения, процент плазматических клеток (ПК), тип свободных легких цепей (СЛЦ), Ig, уровень гемоглобина, расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ).

Результаты и обсуждение. В I группе от момента начала жалоб до постановки диагноза прошло в среднем 13 месяцев,

во II группе — 7 месяцев. При постановке диагноза ММ у всех пациентов обеих групп наблюдались деструктивные изменения, при этом поражение костной системы у пациентов в I группе оказалось выше, чем у пациентов II группы (74% и 67%, $t=1,984$, $p=0,05$). Средний процент ПК в миелограмме составил 40 в I группе, 27 во II ($t=3$, $p<0,05$). Процент больных с СЛЦ каппа в I и II группах был одинаков (64% и 62%). Достоверной разницы частоты выявленных IgA и IgG в обеих группах не было. 13 пациентам (26%) была начата заместительная почечная терапия методом гемодиализа. У 68% пациентов I группы и у 60% пациентов II группы в дебюте была анемия (Hb — 94,8 г/л и Hb — 106,2 г/л). У пациентов II группы в ходе терапии уровень гемоглобина через год составил 126 г/л. В I же группе данный показатель в динамике изменился в меньшей степени — 109 г/л ($t=2,8$, $p<0,05$). На момент постановки диагноза ХБП С3б-5 диагностирована у 82% пациентов I группы, через 6 месяцев — 64%, и через 1 год — 56%. рСКФ у пациентов I группы в дебюте 28,12 мл/мин/1,73 м², во II группе — 69,1 мл/мин/1,73 м² ($t=6,1$, $p<0,05$). Через 12 месяцев в I группе получен частичный почечный ответ с рСКФ 36,0 мл/мин/1,73 м². У 74% пациентов I группы наступило улучшение функции почек на фоне проводимой химиотерапии.

Заключение. Репрезентативные факторы поражения почек при ММ: время до постановки диагноза, рСКФ на момент постановки диагноза и процент ПК. Пациенты с ММ и поражением почек имели (достоверно) ниже уровень гемоглобина и чаще деструктивные поражения скелета. На фоне проводимой химиотерапии у 78% пациентов достигнут частичный почечный ответ.

Масликова У. В., Караваева О. С., Омарова Ф. А., Кольгаева Э. И., Карасева Л. А., Сайдуллаева И. С., Конова З. В., Миронова Д. А., Дубняк Д. С., Довыденко М. В., Попова Н. Н., Васильева В. А., Михальцова Е. Д., Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Паровичникова Е. Н.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПЕРВИЧНОЙ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная несостоятельность трансплантата (пНТ) — тяжелое осложнение после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), которое характеризуется отсутствием признаков приживления трансплантата и полным хозяйским химеризмом к 28 дню после алло-ТГСК. ПНТ характеризуется высокой летальностью, ассоциированной с инфекционными и геморрагическими осложнениями. Несмотря на накопленный опыт пНТ остается распространенной проблемой.

Цель работы. Оценить распространенность первичной несостоятельности трансплантата у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. Было проанализировано 376 первых алло-ТГСК, которые выполнялись в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2019 по 2022 г. В исследуемую группу вошли 203 (54%) женщины и 173 (46%) мужчин в возрасте от 18 до 65 лет (медиана 38 лет). На момент выполнения трансплантации 251 (67%) пациентов находились в 1 полной ремиссии (ПР1). 73 (19,4%) находились во 2 полной ремиссии (ПР2). 31 пациент был вне ремиссии (8,2%). В качестве предтрансплантационной подготовки преимущественно применялось кондиционирование пониженной интенсивности ($N=309$, 86%). Среди диагнозов преобладали острые лейкозы: острый миелобластный лейкоз ($N=156$, 41,3%) и острый лимфобластный лейкоз ($N=111$, 29%). У 47 пациентов (13%) трансплантация выполнялась по поводу миелодиспластического синдрома. Пациенты с тяжелой апластической анемией составили 3,7% ($N=14$). Пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями было 25 (6%). Реже встречались пациенты с хроническим миелоидным лейкозом ($N=11$,

3%), первичным миелофиброзом ($N=8$, 2%). 1 пациент был с хроническим лимфобластным лейкозом. 190 пациентам выполнялась трансплантация от частично-совместимых доноров (145 (76%) — гаплоидентичная ТГСК, 45 (24%) — неродственная частично-совместимая ТГСК). Совместимые трансплантации выполнялись 101 пациенту от родственного HLA-идентичного донора (54%) и 85 (46%) пациентам от неродственного HLA-совместимого донора.

Результаты и обсуждение. Суммарная частота развития пНТ составила 6,6% ($N=25$). Пациенты с пНТ были в первой полной ремиссии ($N=21$, 95%), один пациент с пНТ был вне ремиссии. Чаше развитие пНТ отмечалось в группе пациентов, которым была выполнена трансплантация от неродственного частично-совместимого донора (20%, $N=9$). В группе пациентов, которым алло-ТГСК выполнялась от родственного гаплоидентичного донора пНТ составила 10,4% ($N=15$). Единичный случай отмечался после неродственной HLA-идентичной трансплантации (1,2%). Не было отмечено ни одного случая развития пНТ при выполнении трансплантации от HLA-идентичного родственного донора. Медиана возраста у пациентов с пНТ была значимо выше, чем у реципиентов с нормальной функцией трансплантата (41 и 35 лет соответственно). Основное заболевание, проводимое предтрансплантационное кондиционирование — значимо не влияли на развитие пНТ.

Заключение. Уменьшение степени совместимости в паре донор/реципиент и увеличение возраста реципиента значимо увеличивали риск развития пНТ. Таким образом, полученные результаты могут использоваться при прогнозировании пНТ, а также для принятия решения при алло-ТГСК.

Махамдалиева Г. З.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТА CXCR4 ДЛЯ МОБИЛИЗАЦИИ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ В УЗБЕКИСТАНЕ

РСНПМЦ гематологии, Узбекистан

Введение. По данным литературы плериксафор, являясь обратимым антагонистом CXCR4, нарушает взаимодействие CXCR4 с SDF-1 и тем самым способствует высвобождению клеток из костного мозга. Плериксафор стимулирует мобилизацию синергически с Г-КСФ, имеются также данные о том, что включение в режимы мобилизации плериксафора при НХЛ не только делает возможным выполнение трансплантации, но и способствует в последующем оптимальному приживлению нейтрофилов и тромбоцитов в посттрансплантационном периоде.

Цель работы. Определить результаты в мобилизации стволовых клеток ($CD34^+$) с применением обратимым антагонистом CXCR4 при миеломной болезни и лимфомах в Узбекистане.

Материалы и методы. Проанализированы результаты анализов 6 взрослых пациентов (2 с лимфомой и 4 с множественной миеломой (ММ)). Все пациенты получали G-CSF 10 мг/кг 1–5 дня + Плериксафор 0,24 мг/кг однократно на 4-й день мобилизации. Подсчет $CD34^+$ проводился методом цитофлуометрии через 8 часов инъекции Плериксафора. Сбор гемопоэтических стволовых клеток начался через 2 часа после последней инъекции G-CSF, через 9 часов после инъекции Плериксафора. В исследование взяты больные, которые принимали высокодозные курсы ПХТ с содержанием

метотрексата и этапозида, леналидомида и также получали не менее 8 х курсов.

Результаты и обсуждение. В исследовании у 4 пациентов с ММ $CD34^+$ составляла на 4-й день в среднем 9, после добавления антагониста CXCR4 однократно на 5-й день мобилизации составляла в среднем значение 36 ± 6 cell/ μ L, $CD34^+$ Viability — 99%. У 2 пациентов с лимфомой Ходжкина $CD34^+$ составляла на 4-й день в среднем 2, после добавления антагониста CXCR4 однократно на 5-й день мобилизации составляла в среднем значение 42 ± 4 cell/ μ L, $CD34^+$ Viability — 98%. Исследование показало, что недостаточное количество $CD34^+$ менее 20cell/ μ L на 4-й день является предиктором плохой мобилизации стволовых клеток и требует применения Плериксофора. У всех больных за 1 сеанса на 5-й день собрано: $(4,96 \pm 0,8) \times 10^6$ $CD34^+$ клеток/кг у больных с лимфомой, $(4,1 \pm 0,5) \times 10^6$ $CD34^+$ клеток/кг, у больных с множественной миеломой.

Заключение. Применение метода мобилизации гемопоэтических стволовых клеток Г-КСФ с использованием антагониста CXCR4 делает возможной трансплантацию у пациентов с лимфомой и миеломой, которые многократно получали высокодозной полихимиотерапии, поскольку способен в короткие сроки увеличить количество стволовых клеток и является высокоэффективным и безопасным методом.

Мацуга А. А.¹, Абоян И. А.¹, Нистратов Г. П.¹, Снежко И. В.², Бурнашева Е. В.², Шатохин Ю. В.²

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЕЗНИ ЭРДГЕЙМА — ЧЕСТЕРА

¹ГБУ «КДЦ Здоровье» в г. Ростове-на-Дону, ²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Встречающиеся редко гистиоцитозы, в том числе болезнь Эрдгейма — Честера, протекают с разнообразными

проявлениями, под маской других заболеваний, что затрудняет своевременную диагностику и лечение.

Цель работы. На клиническом примере показать особенности клинического течения, диагностики и возможностей терапии болезни Эрдгейма — Честера.

Материалы и методы. История болезни пациента 43 лет с болезнью Эрдгейма — Честера.

Результаты и обсуждение. С 33 лет в течение более 10 лет отмечались эпизоды субфебрилитета, с 2015 г. лихорадка более 1 мес, ознобы по ночам, слабость, потеря веса. Исключались туберкулёз мочеполовой системы, хронический тонзиллит. В мае 2019 года в связи со снижением зрения, ощущением отека, «припухлости», экзофтальма слева, при МРТ выявлены ретробульбарные образования обеих глазниц D<S, очаговые изменения головного мозга инфратенториально. Исключались тромбоз кавернозного синуса, височный артериит, IgG4-АБ: ретроперитонеальный фиброз, ретробульбарный фиброз; нейрофиброматоз 2 типа; болезнь Ормонда. При ПЭТ КТ: объем поражения — ретроорбитальное пространство, длинные трубчатые кости, верхушки легких (буллезное поражение), забрюшинные инфильтраты по типу «волосатых» почек. В январе 2022 г. выявлена спленомегалия, образование правой почки, по поводу чего выполнена чрескожная биопсия паранефральных инфильтратов по типу «футляра». При гистоанализе — фиброзная ткань с очаговыми скоплениями клеток с обильной пенистой цитоплазмой с мелкими базофильными ядрами. При ИГХ CD68⁺ маркер

макрофагов-гистиоцитов (+) (гранулярно, цитоплазматический), CD1a и S100 (-), что позволило исключить гистиоцитоз из клеток Лангерганса, болезнь Розаи-Дорфмана. С учетом клинко-лабораторных данных, морфологической картины, ИФТ, выявленной мутации V600 в гене BRAF, верифицирована болезнь Эрдгейма — Честера. С апреля по июль 2022 г. получал интерферон альфа-2В по 3–5 млн МЕ п/к 3 раза в неделю с плохой переносимостью, гриппоподобным синдромом; с июля 2022 г. по август 2023 г. — пегинтерферон и преднизолон. В НМИЦ гематологии, отделении гематологии и орфанных заболеваний в августе 2023 г. при СРКТ — специфическое поражение ретробульбарной клетчатки, паранефральной клетчатки, почек, надпочечников, пресакральной клетчатки, множественные склеротические изменения плоских и костей правой ключицы, кистовидная перестройка метафизарных зон длинных трубчатых костей, гепатоспленомегалия; ретробульбарно интраканально «ткань» до 33×22 мм, двусторонний выраженный экзофтальм. Диагностирован нелангерганскоклеточный гистиоцитоз — болезнь Эрдгейма — Честера. С октября 2023г принимает ингибитор MEK-киназы — траметиниб 1 мг/сутки. Отмечает улучшение самочувствия, на фоне препарата повышение АД, сыпь на коже.

Заключение. Знание симптоматики орфанных заболеваний, в том числе гистиоцитозов, позволяет направить диагностический поиск в нужное русло и своевременно назначить терапию.

Меликян А. Л.¹, Суборцева И. Н.¹, Куликов С. М.¹, Чабаяева Ю. А.¹, Гилязитдинова Е. А.¹, Новоселов К. П.², Князева Е. А.², Степочкин И. С.², Егорова А. С.², Королева Е. В.³, Сычева Т. М.⁴, Бельгесова В. Е.⁴, Путинцева А. Ю.⁵, Сендерова О. М.⁶, Васильева И. В.⁷, Комарцева Е. Ю.⁸, Каплина А. А.⁸, Бахтина В. И.⁹, Михалев М. А.⁹, Черных Ю. Б.¹⁰, Паровичникова Е. Н.¹

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМИ СИМПТОМАМИ В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница», ³ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», ⁴ГБУЗ Астраханская областная Александрo-Марининская клиническая больница, ⁵ГБУЗ Омской области «Городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.», ⁶ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», ⁷МБУ «Центральная городская больница № 7», ⁸ГБУЗ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», ⁹Красноярский государственный медицинский университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ¹⁰ГБУЗ Московской области «МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского»

Введение. Лечение больных истинной полицитемией (ИП) основывается на отнесении пациента в группу риска тромботических осложнений. Метод лечения зависит не только от прогноза, но и выраженности конституциональных симптомов, так как наличие и степень выраженности симптомов не зависят от отнесения больного в прогностические группы. Но является фактором, существенно снижающим качество жизни пациентов. В России недостаточно данных относительно тяжести и проявлений конституциональных симптомов, а также по оценке эффективности терапии МПН в рамках стандартной клинической практики.

Цель работы. Одной из целей Многоцентрового наблюдательного проспективного клинического исследования с целью описания подходов к лечению пациентов с миелофиброзом и ИП с конституциональными симптомами в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации явилось изучение подходов к лечению больных ИП в условиях рутинной клинической практики.

Материалы и методы. В исследование было включено 1889 пациентов, из них 965 (51,1%) — ИП. Медиана возраста 62 (21–90). Соотношение М:Ж — 1: 1,5 (383: 582). Мутация *JAK2V617F* выявлена у 849 (88%), не выявлена 37 (4%), нет данных 79 (8%). Группа риска по Marchioli: низкий — 473 пациентов (49%); промежуточный — 401 (41,6%); высокий — 86 (8,9%). Для 5 пациентов (0,5%) группа риска не определена. Состояние

пациентов оценивалось по ECOG 0–1 у 92%, 2–3 у 8%. Выраженность симптомов заболевания оценивалась по опроснику МПН-10. На момент включения в исследование Ме суммарного балла составила 24 (0 — 95). Наиболее часто назначаемыми лекарственными препаратами (во всех линиях терапии) были: Гидроксикарбамид (802), Интерферон альфа-2b (160), Руксолитиниб (60). Другие препараты: анагредид, бусульфид, цитозар, 6-меркаптопурин.

Результаты и обсуждение. Медиана времени наблюдения от начала терапии первой линии составила 49,6 месяца (диапазон 0,2–1101,9 месяцев). Оценка эффективности на 6 месяцев лечения проведена у 324 больных. Ответ на терапию: полный 50 (15%), частичный 153 (47%), нет ответа 113 (35%), прогрессирование 8 (3%). Оценка эффективности на 1,5 года лечения проведена у 24 больных. Ответ на терапию: полный 3 (13%), частичный 13 (54%), нет ответа 7 (29%), прогрессирование 1 (4%). Зарегистрировано 112 НЯ у 99 больных, из них 10 геморрагических и 14 тромботических эпизодов. Частота летальных исходов 12 (1,24%). ОВ (360 мес наблюдения, 95% ДИ) составила 91%.

Заключение. ИП является хроническим клональным гематологическим заболеванием. Несмотря на современные успехи терапии остается высокой частота геморрагических и тромботических событий.

При поддержке ООО «Новартис Фарма».

Меликян А. Л., Толмачева А. О., Пустовая Е. И., Познякова Ю. М., Пшеничникова О. С., Мишина О. С., Суринов В. Л., Зозуля Н. И.

МУН9-АССОЦИИРОВАННЫЕ ТРОМБОЦИТОПАТИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений сложна ввиду большого разнообразия причин. В 5% случаев тромбоцитопении носят наследственный характер при более 60 типах генетических нарушений. Большая группа МУН9-ассоциированных заболеваний характеризуется сочетанием гематологических (геморрагический синдром) и негематологических (тугоухость, катаракта,

нефропатия) проявлений с лабораторными отклонениями (тромбоцитопения, макроформы тромбоцитов, включения в нейтрофилах) и наличием мутации в гене *МУН9*. Пациенты с наследственной патологией часто длительно наблюдаются с диагнозом неуточненная тромбоцитопения или идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, что может приводить к неверной тактике ведения и лечения.

Цель работы. Изучение распространенности и особенностей *MYH9* наследственных тромбоцитопатий среди пациентов с тромбоцитопениями.

Материалы и методы. Пациенты ($n=23$) и члены их семей ($n=7$) мужского и женского пола с дебютом в возрасте 7–56 лет с тромбоцитопенией и/или геморрагическим синдромом с детского возраста и/или с семейным анамнезом по тромбоцитопении и кровоточивости, наблюдающиеся в диспансерно-поликлиническом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Молекулярно-генетическое исследование крови методами секвенирования нового поколения (таргетная панель генов, полный экзом) и секвенирования по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение. Метод секвенирования нового поколения был использован для диагностики у 19 человек, из них у 2 пациентов выявлена мутация в гене *MYH9*: у 1 мутация носила патогенный характер, у 1 мутация неизвестного значения (с учетом клиники — непатогенная), у остальных 17 человек присутствовали мутации, отвечающие за развитие других наследственных тромбоцитопений (1 пациент — GNE, 1 пац. — ACTN, 1 пац. — MPL, 1 пац. — GPIBA), или отсутствовали полностью. Учитывая наличие семейного анамнеза, у родственника пациента с патогенной мутацией

обнаружена мутация идентичной локализации, с учетом клинко-лабораторных данных диагноз был подтвержден. Метод секвенирования по Сэнгеру был применен у 4 пациентов и выявил мутацию во всех случаях. При исследовании крови у родственников у 1 пациента подтверждено наличие идентичной мутации у дочери и внучки, у 1 больного — наличие мутации у матери, у 1 было известно о наличии мутации у сына. У 1 пациентки был выявлен спорадический случай без семейного анамнеза. Таким образом, среди 23 пациентов у 5 (22%) выявлена патогенная мутация в гене *MYH9*.

Заключение. Среди обследованных 23 пациентов с подозрением на наследственную тромбоцитопатию у 5 (22%) выявлена патогенная мутация в гене *MYH9*. Ранее пациенты наблюдались с диагнозами идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, вторичная тромбоцитопения или тромбоцитопения неуточненная. Для диагностики заболеваний из группы *MYH9* тромбоцитопатий необходимо учитывать наличие семейного анамнеза, макроформы тромбоцитов, включения в нейтрофилах, сочетание с негематологической патологией (поражение почек, тугоухость, катаракта). Подтверждает заболевание наличие мутации в гене *MYH9* по данным молекулярно-генетического исследования.

Менделеева Л. П., Гармаева Т. Ц., Герасимова И. Р., Зайцев Д. А., Коновалова А. А., Стаценко Т. П., Дрозд Н. Н.,
Лозовая М. В., Паровичникова Е. Н.

ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ В 2022–2023 гг.

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Медицинская наука — приоритетное направление национальной инновационной политики, ориентированное на достижение наукоемких результатов планирования и выполнения научно-исследовательских проектов (НИР) по совершенствованию разработок, технологий и научно-технических достижений по профилю «гематология», повышение репутационных компетенций федерального центра по внедрению/использованию и масштабированию результатов научной деятельности (РНД) в практическое здравоохранение.

Цель работы. Контроль/управление РНД (публикационной активностью, инновационными разработками и технологиями, клиническими исследованиями и научно-методическими изданиями) и результатами интеллектуальной деятельности (РИД), в том числе по оценке будущих перспектив их внедрения, с помощью качественного учета и мониторинга динамики достижения комплекса значений целевых показателей рейтинга, одобренных Минздравом России.

Материалы и методы. Непрерывно пополняемый научный публикационный архив создан и поддерживается аналитическими инструментами информационного портала Российского индекса научного цитирования (РИНЦ, eLibrary.ru) на основании лицензионного договора. Учет, хранение, иерархическое распределение (виды, разделы, подразделы), ранжирование РНД с персональными и общими оценками осуществляется в собственной информационно-аналитической системе с автоматической загрузкой публикаций из внешних баз научного цитирования с максимальным охватом и обеспечением централизованного ввода других данных.

Результаты и обсуждение. Научные исследования и разработки по 7 темам прикладных НИР в рамках государственного задания, инициативные и другие научно-клинические исследования выполняли 174 научных работника. Более 100 высокопрофессиональных исследователей (докторов и кандидатов наук), из которых 1/3 составляют молодые ученые до 39 лет участвовали в 42 внешних научных сообществах и коллаборациях, в том числе в 29 зарубежных. Растет востребованность экспертных и общественно-научных работ в локальных и ведомственных/межведомственных коллегиальных органах. В приоритете публикационная активность. Наукометрические показатели — обязательные критерии оценки РНД. Целевых значений индекса Хирша (ИХ) 10 и более нарастающим итогом достигли 72 автора публикаций (в 2022 — 69), из них у 11 — ИХ 20–35. В рейтинге РИНЦ среди 54 научных учреждений, подведомственных Минздраву России, организация входит в топ-10 с ежегодным ростом ИХ (в 2023 — 113): почти 25% публикаций составляют зарубежные, доля публикаций в изданиях, входящих в международные цитатные базы данных 65%, по средневзвешенному импакт-фактору журналов в 2022 году (2,796) и комплексному баллу публикационной активности по разделу «Медицинская наука» (564,83) в 2023 году организация входила в топ-3 рейтинга.

Заключение. При системном анализе достигнутых РНД и РИД с помощью непрерывного мониторинга информационных баз данных, ранжирование позволяет максимально приближать полученные оценки к экспертным, что создает благоприятные возможности совершенствования научного потенциала в выборе перспективных научных направлений и задач на разных уровнях управленческих решений.

Минеева А. С., Карасева Л. А., Омарова Ф. А., Штыркова С. В., Гржимоловский А. В., Грибанова Е. О., Данишян К. И.,
Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

ВЫПОЛНЕНИЕ АЛЛО-ТГСК У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ СИГМОСТОМИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пациентке, 56 лет с диагнозом острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от родственного HLA-идентичного донора 11.05.2023, после того, как на фоне первого индукционного курса полихимиотерапии (ПХТ) ей была проведена лапароскопическая сигмостомия.

Цель работы. Представить опыт проведения алло-ТГСК пациентке с сигмостомой.

Материалы и методы. Представление клинического случая.

Результаты и обсуждение. Диагноз ОМЛ, протекающего с мутацией *FLT3* ITD, делецией 7q22–7q31, группы высокого риска установлен в НМИЦ гематологии МЗ России в мае 2022 г. Пациентка поступила в тяжелом состоянии, с фебрильной лихорадкой, на основании клинических данных и результатов МРТ был диагностирован пельвиоректальный абсцесс, ректовагинальный свищ. 07.06.2022 в срочном порядке выполнено дренирование абсцесса, без осложнений.

От выполнения оперативного вмешательства в объеме формирования сигмостомы, в связи с тяжестью состояния больной и наличием серьезных инфекционных осложнений, было решено воздержаться. 10.06.2022 был начат первый индукционный курс ПХТ децитабином 32 мг/сут, венетоклаком 400 мг/сут. Период миелотоксического агранулоцитоза (МТА) осложнился развитием фебрильной нейтропении, двусторонней пневмонии, полиорганной недостаточности, грубых электролитных нарушений, что потребовало наблюдения в условиях реанимационного отделения. После первого курса ПХТ достигнута клинико-гематологическая, МОБ-негативная ремиссия заболевания. Учитывая тяжесть состояния, агранулоцитоз, угрозу развития сепсиса, 29.06.2022 выполнена лапароскопическая сигмостомия. В дальнейшем выполнено еще 6 курсов ПХТ по той же программе, ремиссия сохранялась. Учитывая неблагоприятный прогноз и наличие НЛА-идентичного родственного донора после кондиционирования

в режиме пониженной интенсивности: флюдарабин 180 мг/м², бусульфан 8 мг/кг, иммуносупрессивная терапия: циклофосфамид 25 мг/кг +3, +4 дни, циклоспорин 3 мг/кг/сут с +5 дня, микофенолата мофетил 30 мг/кг/сут с +5 дня, выполнена алло-ТГСК. Принимая во внимание высокий риск развития несостоятельности толстокишечного анастомоза при проведении алло-ТГСК от реконструктивной операции в предтрансплантационном периоде было решено отказаться. Ранний посттрансплантационный период осложнился развитием мукозита, гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, а также кластридиального колита. Восстановление показателей было отмечено на +20 день алло-ТГСК. Запланирована реконструктивная операция.

Заключение. Несмотря на развитие кластридиального колита, период МТА, тромбоцитопении, осложнений, связанных с наличием стомы отмечено не было, что позволяет выполнять алло-ТГСК у пациентов после сигмостомии.

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

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ПО СХЕМЕ FCR

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Введение. Ведущей причиной заболеваемости и смертности среди пациентов после окончания лечения онкологического заболевания является сердечная дисфункция, связанная с химиотерапией, что способствует поиску диагностических методик, позволяющих диагностировать данное осложнение на ранних этапах. Стресс-эхокардиография — метод для оценки сократительного (контрак- тильного) резерва миокарда. Стресс-эхокардиография с низкими дозами добутина позволяет выявить дисфункциональные, но жиз- неспособные сегменты миокарда. Ее использование у пациентов, получающих химиотерапию, позволяет диагностировать субклини- ческую дисфункцию миокарда и оценивать функциональный резерв сердца.

Цель работы. оценить прогностическую роль оценки контрак- тильного резерва в диагностике сократительной дисфункции мио- карда у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), получающих химиотерапевтическое лечение по схеме FCR.

Материалы и методы. В проспективное исследование были вклю- чены 25 пациентов (средний возраст — 64,0±4,93 года) с ХЛЛ стадии В по Vinet. Проводилась оценка контрактильного резерва на осно- вании данных стресс-эхокардиографии с добутином в низких дозах (0,5–2,5–5,0 мкг/кг/мин) и параметра глобальной продольной деформации (GLS) исходно (визит 1), после завершения 3 (визит 2) и 6 курсов (визит 3) полихимиотерапии по схеме FCR. Исследование

проводили на аппарате Philips EPIQ 5 (Philips Ultrasound, Inc., США). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. У всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение. Параметры систолической функции левого желудочка представлены в таблице 1. На визите 1 была прове- дена оценка контрактильного резерва по GLS и разделение по данно- му признаку на группы: у 10 пациентов он был сохранен (группа 1), у 15 — отсутствовал (группа 2). У больных в обеих группах не было отмечено развития сократительной дисфункции и/или кардиоток- сичности на визитах 1 и 2. При оценке относительного снижения GLS на визите 3 по отношению к визиту 1 было выявлено, что в группе 1 оно составило 14,75 [14,22; 14,83], а в группе 2 — 18,59 [18,05; 19,02] ($p<0,001$). Субклиническая сократительная дисфункция на визите 3 была выявлена у 1 пациента из группы 1 и 14 пациентов из группы 2. Вероятность ее развития после 6 курсов FCR параметр контрак- тильного резерва (его отсутствие на визите 1) предсказывал с чув- ствительностью 93,0%, специфичностью 90,0% (площадь под кривой (AUC) 0,92; 95% ДИ 0,78–1,00; $p<0,001$), что отражено на рисунке. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, согласуются с данными Burdick et al., что стресс-эхокардиография с добутами- ном с оценкой контрактильного резерва способствует обнаружению дисфункции миокарда на фоне химиотерапии раньше, чем обык- ные эхокардиографические параметры или измерение радиальной и окружной деформаций миокарда левого желудочка.

Заключение. Отсутствие контрактильного резерва левого же- лудочка по данным стресс- эхокардиографии у пациентов с ХЛЛ до начала лечения по схеме FCR идентифицирует группу пациен- тов с высоким риском развития субклинической сократительной дисфункции после проведения 6 курсов терапии.

Таблица. Параметры систолической функции левого желудочка в группах

Показатель	Группа 1, n=10	Группа 2, n=15	p
Относительное снижение GLS			
B1/2	8,07 [7,65; 8,65]	8,49 [7,84; 8,67]	0,618
B2/3	7,51 [6,80; 7,77]	11,34 [10,61; 11,92]	<0,001
B1/3	14,76 [14,22; 14,83]	18,59 [18,05; 19,02]	<0,001
Фракция выброса левого желудочка, %			
Визит 1	65,15 [63,00; 66,50]	67,00 [65,50; 68,40]	0,0456
Визит 2	64,00 [62,50; 65,00]	65,00 [63,00; 66,50]	0,360
Визит 3	63,40 [61,50; 64,00]	63,00 [60,70; 64,50]	0,846

Примечание. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q25; Q75], p — значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, GLS — гло- бальная продольная деформация, B1/B2 — изменение параметров на визите 1 относительно визита 2, B2/ B3 — изменение параметров на визите 2 относительно визита 3, B1/3 — изменение параметров на визите 1 относительно визита 3.

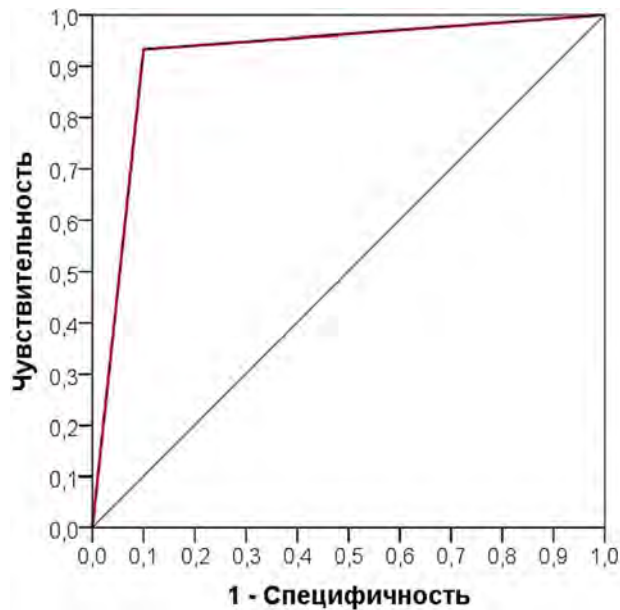


Рис.

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

ТОТАЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА ПРИ КОСТНОМ АНКИЛОЗЕ У БОЛЬНОГО ГЕМОФИЛИЕЙ В

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Костный анкилоз является противопоказанием к тотальному эндопротезированию коленного сустава. Однако, анкилоз коленного сустава в функционально невыгодном положении приводит к значительному снижению качества жизни пациента, перераспределение динамических и статических нагрузок на опорно-двигательный аппарат пациента влечет за собой повреждение других суставов нижних конечностей.

Цель работы. Мы представляем случай тотального эндопротезирования коленного сустава при костном анкилозе у пациента с тяжелой формой гемофилии В.

Материалы и методы. У пациента с тяжелой формой гемофилии В в возрасте тридцати лет в результате нескольких гемартрозов спонтанной и травматологической этиологии сформировалась контрактура правого коленного сустава. В течение следующих четырех лет наблюдалась прогрессия ограничения подвижности в коленном суставе. В дальнейшем сформировался костный анкилоз в положении 150 градусов, что подтверждалось

рентгенологически на протяжении трех лет. Пациент стал отмечать боли в тазобедренном суставе на стороне анкилоза и боли в пояснице.

Результаты и обсуждение. Нами было произведено тотальное эндопротезирование коленного сустава. Мы использовали имплантаты модели первичного эпифизарного эндопротеза Smith&Nephew Genesis II. Через два месяца после операции объем движений в коленном суставе составил 140–180 градусов. В результате увеличения подвижности в коленном суставе после тотального эндопротезирования у пациента улучшилась биомеханика походки, улучшилось качество жизни и практически полностью регрессировал болевой синдром в правом тазобедренном суставе.

Заключение. В случаях костного анкилоза коленного сустава у больного гемофилией тотальное эндопротезирование коленного сустава может быть проведено в специализированном стационаре для возвращения пациенту нормальной биомеханики ходьбы и значительного улучшения качества жизни.

Мотыко Е. В., Михалева М. А., Шуваев В. А., Волошин С. В., Кустова Д. В., Кириенко А. Н., Герт Т. Н., Леппянен И. В., Широких П. Г., Линников С. Ю., Гарифуллин А. Д., Ефремова Е. В., Кузеева А. А., Шмидт А. В., Кувшинов А. Ю., Сидоркевич С. В., Мартынкевич И. С.

ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ И ОЦЕНКА ЕГО ВЛИЯНИЯ НА ПРОГНОЗ

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

Введение. Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) является заболеванием с гетерогенным клиническим течением, успехи в терапии которого связаны с изучением прогностической ценности различных генетических повреждений, особенно вызывающих химиорезистентность и прогрессирование в высокоагрессивные формы ХЛЛ, а также появление таргетных препаратов, направленных на важнейшие биологические пути.

Цель работы. Проанализировать геномную гетерогенность ХЛЛ с использованием метода NGS и оценить влияние наиболее часто встречающихся aberrаций на прогноз.

Материалы и методы. Исследовано 67 пациентов с ХЛЛ: 43 (62,7%) мужчины и 24 (37,3%) женщины, медиана возраста составила 62 года (27–82). Пробы анализировали методом высокопроизводительного секвенирования (панель из 118 генов) на приборе MiSeq (Illumina).

Результаты и обсуждение. По результатам FISH исследования выделены 3 группы пациентов: с благоприятным прогнозом (изолированная del13q14) — 14/62 (22,6%), промежуточным (трисомия 12, отсутствие aberrаций) — 22/62 (35,5%) и неблагоприятным (del17p13 и del11q22) — 26/62 (41,9%). Использование порога в 98% гомологии с герминальным геном выявило 12/57 (21,1%) пациентов с мутированными VH-генами, 45/57 (78,9%) пациентов с немутированными. Методом параллельного секвенирования 118 генов выявлены мутации у 59/67 (88,1%) больных. Всего обнаружена 151 мутация: 124 миссенс-мутаций, 8 нонсенс-мутаций, 15 со сдвигом рамки считывания, 3 мутации в областях сплайсинга и 1 делеция без сдвига рамки считывания. Наиболее часто ($\geq 1\%$) мутации выявлены в следующих генах: *NOTCH1* (22,4%), *SF3B1* (17,9%), *XPO1* (16,4%), *TP53* (14,9%), *MGA* (9,0%), *ATM* (7,5%), *IKZF5* (7,5%), в 4,5% случаях — в генах *FBXW7*, *RPS15*, *BRAF* и в 3,0% случаях — в генах *BIRC3*, *NOTCH2*, *KRAS*. Высокая мутационная нагрузка (2 и более мутаций) обнаружена у 40/60 (66,7%). Мутации в рецепторе *NOTCH1* ассоциированы с немутированным статусом *IGHV* ($p=0,002$), а также с наличием мутаций в гене *TP53* ($p=0,002$). Все патогенные мутации в гене *XPO1* найдены в кодоне

E571, также обнаружены 3 мутации с неизвестным клиническим значением (D624G у 2-х больных и c.591-3dupT). Показана ассоциация мутаций в опухолевом супрессоре *TP53* с del17p ($p=0,001$) и мутациями в гене *XPO1* ($p=0,002$). У 3/10 больных с мутациями в *TP53* аллельная нагрузка мутации была ниже 10%. Мы проанализировали корреляцию между мутационным статусом и прогнозом течения заболевания. Более короткая продолжительность TTFT наблюдалась у пациентов с немутированным статусом *IGHV* ($p=0,043$), мутациями в генах *NOTCH1* ($p=0,026$) и *SF3B1* ($p=0,081$). При исследовании ОБ наиболее неблагоприятный исход ассоциировался с мутациями в гене *SF3B1* ($p=0,024$) и с немутированным статусом *IGHV* ($p=0,038$).

Заключение. Пациенты с ХЛЛ имеют высоко гетерогенный молекулярно-генетический профиль. Наиболее частыми молекулярными событиями у больных ХЛЛ — это мутации в генах *NOTCH1*, *SF3B1*, *TP53*, *XPO1* и *MGA*. Мутационный статус *IGHV*, генов *NOTCH1* и *SF3B1* оказывает значительное влияние на прогноз течения ХЛЛ. Использование метода NGS является критически важным для больных ХЛЛ, с учетом высокой частоты встречаемости у них мутаций и появления эффективной таргетной терапии.

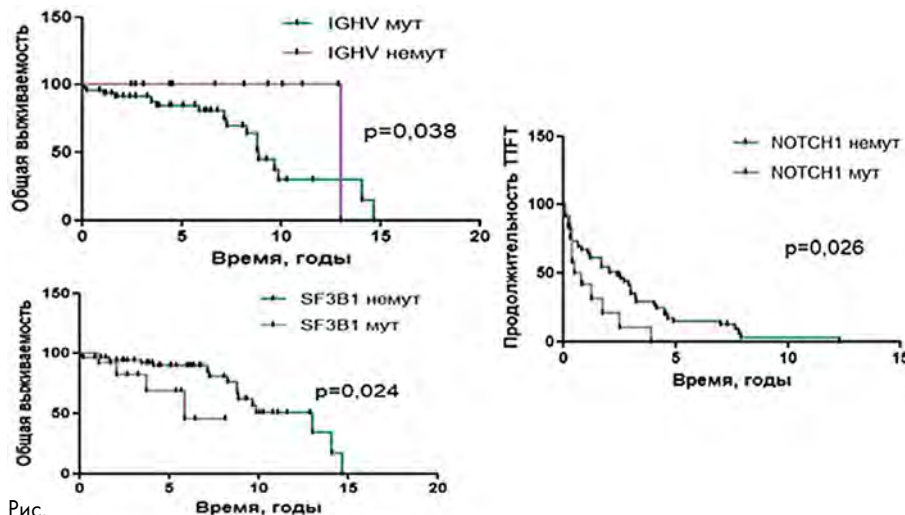


Рис.

Модел С. В., Семенова А. А., Налбандян С. А., Лучкин А. В., Новиков В. А., Фидарова З. Т., Троицкая В. В.

КОНТРОЛЬ И КОРРЕКЦИЯ ОШИБОК АВТОМАТИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОСТИ КОРРИГИРОВАННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СИСТОЛЫ СЕРДЦА ПРИ МОНИТОРИНГЕ ТОКСИЧНОСТИ ТЕРАПИИ ТРИОКСИДОМ МЫШЬЯКА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Увеличение электрической систолы сердца, определяемое по ЭКГ как удлинение интервала QT, является частым осложнением терапии триоксидом мышьяка (АТО), применяемой в программном лечении острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ). Для мониторинга изменений рассчитывается величина корригированной электрической систолы (QTc), применяются автоматический и визуальный методы. Автоматический анализ, в большинстве ЭКГ аппаратов реализован с расчетом QTc по формуле «Bazett», но значения QTc, рассчитанные по данной формуле, корректны только для нормосистолии. Для тахикардии (ЧСС ≥100 уд./мин) должна использоваться формула «Fridericia», а для брадикардии (ЧСС ≤60 уд./мин) формула «Framingham». Визуальный анализ, проведенный врачом тангенциальным методом с использованием для расчета соответствующего набора формул, более точен, но трудоёмок, требует квалификации и опыта.

Цель работы. Оценить ошибки автоматического анализа QTc при мониторинге токсичности терапии АТО у больных ОПЛ и определить их возможное влияние на принятие решений по временному прекращению или продолжению химиотерапии.

Материалы и методы. 20 больным ОПЛ (М/Ж — 12/8), средний возраст 41,4 г., проводилась программная терапия с применением АТО и еженедельно выполнялась ЭКГ в 12 отведениях с автоматическим расчетом QTc «Bazett» и визуальный контроль с расчетом QTc по формулам «Bazett», «Fridericia» или «Framingham» в зависимости от частоты сердечного ритма. Ошибка автоматически рассчитанных показателей определялась сравнением результатов. Критическим

значением принималась длительность QTc ≥500 мс. Решения принимались на основании визуальных расчетов QTc.

Результаты и обсуждение. После верификации данных выявлена средняя ошибка автоматического анализа QTc, которая составила 15,4 (±4,3) мс, при тахикардии 18,2 (±5,1) мс, при брадикардии 12,1 (±2,7) мс. В отдельных случаях, при неверном автоматическом учете длительности «U»-волны в сочетании с тахикардией и умеренным электролитным дисбалансом, — ошибка автоматического расчета превышала +30 мс. Отмечено, что все значимые для принятия решений случаи расхождения результатов расчетов QTc связаны, в большей степени, не с величиной ошибки в абсолютных значениях, а с нахождением параметров длительности QTc вблизи критических пороговых значений данного показателя. Поскольку окончательные решения принимались на основании результатов визуального анализа QTc, с учётом его критической длительности, удалось избежать некорректных действий по прекращению/продолжению программной терапии у 4 пациентов (20%). Критических осложнений, связанных с кардиотоксичностью терапии АТО, в исследуемой группе больных ОПЛ не было.

Заключение. Коррекция ошибок автоматических расчетов длительности QTc применением визуального метода при мониторинге токсичности терапии АТО у больных ОПЛ, особенно при параметрах QTc близких к пороговым критическим значениям, эффективна для принятия корректных решений по временному прекращению или продолжению программной химиотерапии, уменьшает количество осложнений и способствует увеличению эффективности терапии.

Моисеев И. С., Епифановская О. С., Алянский А. Л., Певцов Д. Э., Цветков Н. Ю., Бабенко Е. В., Власова Ю. Ю., Паина О. В., Быкова Т. А., Морозова Е. В., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.

ВЛИЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ДОНОРА НА ИСХОД АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФОСФАНА

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

Введение. Ранее нашей группой при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) с профилактикой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) посттрансплантационным циклофосфаном (ПТЦФ) была выявлена взаимосвязь между высоким содержанием NKT и NK клеток в трансплантате и неудовлетворительным иммунологическим восстановлением, которое транслировалось в худшие показатели выживаемости. Также выявлено, что количество CD4⁺CD8⁺ клеток трансплантате является предиктором хронической РТПХ (Moiseev IS et al. Bone Marrow Transplant. 2020;55 (3):544–552). В данной работе исследовалась возможность прогнозировать неблагоприятные исходы при изучении периферической крови доноров до начала стимуляции.

Таблица. Характеристика группы реципиентов

Характеристика	N (%)
Тип трансплантации	
Аллогенная родственная	13 (13%)
Аллогенная неродственная	42 (44%)
Родственная гаплоидентичная	42 (43%)
Источник трансплантата	
Костный мозг	30 (31%)
Стеволовые клетки периферической крови	67 (69%)
Диагноз	
Острый лейкоз	68 (70%)
Миелопролиферативные заболевания	12 (12%)
Миелодиспластический синдром	8 (8%)
Другие	9 (10%)
Группа трансплантационного риска	
Стандартная	
Высокая	
Возраст, медиана (диапазон)	35 (1–65)
Дети	22 (23%)
Взрослые	75 (77%)

Цель работы. Оценить возможность исследования иммунного статуса донора для прогнозирования результатов АТГСК.

Материалы и методы. В исследование вошли 97 пар донор-реципиент. У доноров до начала стимуляции Г–КСФ или донации костного мозга проводилось исследование периферической крови методом проточной цитометрии. Сбор материала проводился с 01.2020 по 08.2022. Были исследованы следующие популяции лимфоцитов: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺CD8⁺, CD19⁺, CD16⁺, CD56⁺, CD16⁺CD56⁺, CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD56⁺. Источником трансплантата в 30 случаях был костный мозг, в 67 — периферические стволовые клетки. Среди доноров 42 были неродственными, 13 родственными совместимыми и 42 родственными гаплоидентичными. Характеристики группы реципиентов представлена в таблице. Медиана времени наблюдения за живыми пациентами составила 22 месяца. Для всех анализов использовались 2-летние параметры. Исследование поддержано грантом РНФ № 23-15-00327.

Результаты и обсуждение. После коррекции в многофакторном анализе по риску заболевания и совместимости донора выявлено, что увеличение процента CD56⁺CD16⁺ NK клеток в периферической крови доноров (AUC 0,611, ОР 1,16, 95%ДИ 1,01–1,35, $p=0,041$) было ассоциировано с худшими показателями общей выживаемости (ОВ), в то же время увеличение количества CD56⁺CD16⁺ NK клеток было ассоциировано с лучшей выживаемостью пациентов (AUC 0,682, ОР 0,75, 95%ДИ 0,61–0,92, $p=0,005$). Влияние NKT клеток ($p=0,09$) и CD16⁺CD56⁺ ($p=0,14$) клеток в исследуемой группе не подтверждено. Не выявлено корреляционной связи между количеством NK клеток и восстановлением лимфоцитов на 30, 60 и 100 день ($p>0,06$). Выявленные пороги отрезания для CD56⁺CD16⁺ клеток составили

>2,5%, для CD56⁺CD16⁺ клеток — более 4%. Используя эти пороги выявлено, что исследуемую группу можно разделить на 3 группы NK риска. ОВ при этом составила 82%, 66% и 45% ($p=0,045$, рисунок 1А), летальность 10%, 24% и 29% ($p=0,10$), а вероятность острой и хронической РТПХ не отличалась. Также подтверждена гипотеза, что большое число циркулирующих CD4⁺CD8⁺ клеток прогнозируют

развитие хронической РТПХ: 17% против 47% при пороге отрезания в 0,08% ($p=0,005$, рисунок 1Б).

Заключение. Подтверждена возможность использования субпопуляций лимфоцитов в крови донора для прогнозирования исходов. Выявленные пороги необходимо протестировать в многоцентровом проспективном исследовании.

Мокин Д. А., Королева О. М.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ИЗ ДОНОРСКИХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК У РЕЦИПИЕНТА АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Вероятность развития рецидива после алло-ТГСК у больных острыми лейкозами составляет 30–40%. Практически во всех случаях субстратом рецидива являются клетки реципиента, однако существует редкий феномен, когда рецидив возникает из донорских стволовых клеток. Впервые данное явление было описано в 1971 году и, по данным литературы, составляет менее 2% рецидивов после ТГСК. Наиболее часто рецидив из донорских клеток протекает в виде острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и миелодиспластического синдрома (МДС).

Цель работы. Демонстрация клинического случая.

Материалы и методы. Пациентка Р. 1955 г.р. В ноябре 2017 года установлен диагноз острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), В-II вариант. Ремиссия достигнута после 1 курса индукционной химиотерапии. В декабре 2018 г. констатирован рецидив. Фенотип опухолевых клеток соответствовал ОЛЛ, В-I вариант, химерные транскрипты *BCR/ABL* p190, p210 не обнаружены. В 35% ядер 1–2 дополнительных сигналов от локуса гена *PDGFRA/4q12* (полисомия 4? дупликация 4q12?). Было проведено 3 курса блинатумаб + дазатиниб, достигнута МРБ-негативная ремиссия. 12.07.2019 г. выполнена алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного брата 1965 г.р. Кондиционирование в режиме Flu+Bus+ATG, иммуносупрессивная терапия — циклоспорин А и малые дозы метотрексата. Приживление трансплантата на + 21 сутки. В декабре 2019 г. констатирована хр-РТПХ с поражением кожи, слизистых ротовой полости, пищевода, роговицы, в течение года проводилась терапия циклоспорином, микрофенолатом мофетила, получен частичный ответ.

Результаты и обсуждение. Через 3 года после алло-ТГСК впервые выявлена изолированная тромбоцитопения до $42 \times 10^9/\text{л}$, что было расценено как проявления герпесвирусной инфекции (в биоптате кожи репликация HHV6), проводилась терапия валганцикловиром. Еще через год панцитопения: Hb-103 г/л, L — $2,3 \times 10^9/\text{л}$, Plt — $39 \times 10^9/\text{л}$. Миелограмма: бластные клетки — 2,4%, признаки дисмиелопоэза в 3-х ростках (более 10% клеток). Трепанобиоптат: морфологическая картина гипоклеточного варианта миелодиспластического синдрома. Цитогенетическое исследование: в 100% метафаз XY, но в 25% метафаз клональные изменения — трисомия хромосомы 11 (47, XY +11). Молекулярное исследование: мутаций *ASXL1*, *SF3B1*, *DNMT3A*, *JAK2* нет. Подтверждена МРБ-негативная ремиссия ОЛЛ, 100% донорское кроветворение. Таким образом, установлен диагноз: МДС с мультилинейной дисплазией, протекающий с гипоплазией кроветворения и трисомией 11 из донорских кроветворных клеток, промежуточный риск по IPSS-R. При обследовании донора (58 лет) цитогенетических и молекулярных мутаций не было. Пациентке проведено 4 курса терапии азацитидином, отмечается восстановление показателей периферической крови.

Заключение. Механизм развития рецидива из донорских клеток до конца не ясен, есть предположение, что одной из причин является клональное кроветворение (КК) у донора. В нашем случае признаков КК у донора не было. Возможно, патологические изменения, приведшие к развитию МДС произошли после алло-ТГСК, могут быть связаны с нарушением стромального микроокружения костного мозга, хроническим воспалением, с проводимой ранее иммуносупрессивной и цитостатической терапией.

Момот Д. А.¹, Мамаев А. Н.², Кудинов А. В.², Момот А. П.³, Неймарк М. И.¹

АПРОБАЦИЯ НОВОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ D-ДИМЕРА В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19

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

³ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пандемия, обусловленная распространением новой инфекции SARS-CoV-2, показала усиление профессионального интереса к маркерной роли D-димера в качестве маркера, отражающего не только интенсивность гемостатических и фибринолитических реакций, но и имеющего прогностическое значение при данной патологии. В то же время его оценка до настоящего времени малостандартизирована, что связано в том числе с зависимостью получаемых результатов от степени завершенности протеолиза стабилизированного фактором XIIIa фибрина под действием плазмина в сосудистом русле.

Цель работы. Заключалась в сравнении результатов определения уровня D-димера в плазме крови в традиционной (классической) и новой постановке при обследовании больных с тяжелым течением инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Исследовали стабилизированную цитратом натрия плазму крови 90 пациентов с тяжелой формой COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке, в первые сутки госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Летальность в течение первых 14 дней пребывания в ОРИТ составила 50%. В контрольную группу вошли 78 практически здоровых людей. Количественное определение D-димера в плазме крови осуществляли с помощью набора реагентов «Auto Red D-dimer 700» (Helena Bioscience, Великобритания) и коагулометра «Sysmex CA-1500» (Sysmex Corporation, Япония). Фибринолиз *in vitro* стимулировали

стрептокиназой во время пробоподготовки. Оценка проводилась по данным, полученным при исследовании плазмы крови как до, так и после введения в нее обозначенного выше активатора фибринолиза.

Результаты и обсуждение. Установлено, что уровень D-димера (по классическому варианту определения) превышал предельное его значение (300 нг/мл) у 61 пациента из 90 (67,8%). После стимуляции в плазме фибринолиза стрептокиназой их число увеличилось до 66 (73,3%). Содержание D-димера при фатальном исходе было выше по сравнению с данными в группе выживших на 143,6% (при классическом методе; $p=0,235$), а в случаях применения нового подхода с использованием стрептокиназы — на 181,2% ($p=0,026$). В каждом пятом случае с летальным исходом концентрация D-димера при использовании стрептокиназы увеличивалась более чем в два раза от исходного показателя (полученного по классическому варианту исследования).

Заключение. Разработанный методический подход для количественного определения D-димера, предусматривающий использование стрептокиназы, позволяет достичь более объективные данные о содержании неоантигенов в плазме крови, ассоциированных с D-димером. Представленные результаты определяют вероятный вектор, направленный на стандартизацию такого рода исследований в клинической практике, в том числе при уточнении тактики лечения больных с инфекцией COVID-19, направленной на более благоприятное течение заболевания.

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

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ЛОКАЛЬНОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФИБРИН-МОНОМЕРА ПРИ ЕГО СИСТЕМНОМ ВВЕДЕНИИ В УСЛОВИЯХ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНИ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

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

Введение. Ранее, в модельных экспериментах *in vivo* нами было установлено наличие у фибрин-мономера (ФМ), вводимого системно в малых дозах, локального гемостатического действия при дозированном повреждении паренхиматозных органов. В то же время остаются вопросы, связанные с рассмотрением возможных механизмов действия этого производного фибриногена.

Цель работы. Оценить эффекты ФМ при его введении на фоне антитромбоцитарной терапии после дозированной травмы печени.

Материалы и методы. На модели травмы печени у кроликов после угнетения агрегационной функции тромбоцитов ацетилсалициловой кислотой в сочетании с клопидогрелом оценивали влияние предварительного (за 1 ч до травмы) введения ФМ в дозе 0,25 мг/кг в сравнении с применением транексамовой кислоты (ТК). Учитывались показатели коагулограммы, данные калиброванной тромбографии и тромбоэластометрии. Проводились гистологические исследования, в т.ч. с окраской на фибрин.

Результаты и обсуждение. Индексированная коагулопатия верифицировалась по факту снижения АДФ-агрегации тромбоцитов в 4,5 раза ($p=0,001$) в группе плацебо, в 3,0 раза ($p<0,00001$) в группе с ТК и в 16,6 раза ($p=0,001$) в группе с ФМ. Установлено, что ФМ в сравнении с плацебо при в/в введении за 1 ч до травмы способен профилактировать возникновение тяжелое кровотечение, связанное с травмой на фоне приема антиагрегантов. Так, объем кровопотери в сравнении с группой плацебо после введения ФМ снижался

в 6,7 раза ($p=0,00002$), а при использовании ТК — в 2,5 ($p=0,005$). Гемостатические эффекты ТК реализовывались на фоне смещения гемостатического равновесия в сторону усиления фибринообразования, о чем свидетельствовало увеличение уровня D-димера в плазме крови в 3,3 ($p=0,010$) раза. Применение ФМ не сопровождалось сколько-нибудь значимыми изменениями по содержанию D-димера при тромбоэластометрии. Кроме того, ФМ не вызывал усиление генерации тромбина данными. Гемостатический эффект ТК обеспечивался на раневой поверхности за счет увеличения толщины как тромботических осложнений, так и самих нитей фибрина (в сравнении с группой плацебо: в 2,9 раза, $p<0,001$ и в 1,7 раза, $p=0,001$, соответственно). При использовании ФМ морфологически в зоне травмы определен максимальный прирост толщины тромботических масс и нитей фибрина по сравнению с данными по другим группам животных. В группе с ФМ количество тромбоцитов в мазках, полученных из раневой крови, снижалось на 17,2% в сравнении с венозной кровью ($p<0,021$), тогда как в группе с ТК, данный показатель не изменился.

Заключение. Показано, что ФМ способствует перераспределению тромбоцитов между системным кровотоком, прираневыми сосудами и раневой кровью, предполагается наличие рецепторно-опосредованного привлечения тромбоцитов за счет ФМ в прираневых сосудах. Таким образом, ФМ может рассматриваться как потенциальное безопасное и эффективное гемостатическое средство системного действия.

Моор Ю. В.

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДОНОРОВ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ НСО Новосибирский клинический центр крови

Введение. Регистр потенциальных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (КМ и ГСК) ГБУЗ НСО НКЦК создан в 2016 г. как локальный регистр, в 2022 г. вошел в состав Федерального регистра доноров КМ и ГСК. Основу новосибирского регистра составили регулярные безвозмездные доноры, добровольно вступившие в регистр, имеющие более трех донаций в течение последних двух лет, не имеющих медицинских противопоказаний к донорству ГСК, в возрасте 25–45 лет, преимущественно мужского пола.

Цель работы. Изучить профиль и особенности распределения HLA-генов у доноров Новосибирской области.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов HLA-типирования 2237 доноров, подписавших соглашение на вступление в регистр. Типирование осуществлялось стандартными методиками в низком разрешении. 1506 донорам типирование проведено по 4 локусам (HLA-A, -B, -C, -DRB1), 731 донорам — по 5 локусам (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1).

Результаты и обсуждение. На 01.01.2023 г. в регистр НКЦК вступили 2237 доноров, из которых мужчин — 74,21% (1660 человек), женщин — 25,79% (577 человек). Медиана возраста доноров — 30,5 года. Донорский контингент Новосибирского регистра характеризуется неоднородностью распределения HLA-аллелей: определены аллельные группы, характеризующиеся максимальными и минимальными частотами встречаемости. Наибольшей частотой встречаемости характеризуются аллельные варианты локуса HLA-A, такие как HLA-A*02, *03, *01, с частотой выявления 49,9%, 25,7%, 22,5% соответственно; наиболее распространенными аллельными вариантами локуса HLA-B являлись HLA-B*07,

*35, с частотой выявления 23,5%, 20,0%, соответственно. В локусе HLA-C наиболее распространенными являлись HLA-C *07, *04, с частотой выявления 48,1%, 24,6%, соответственно. Среди аллельных вариантов локуса HLA-DRB1 с одинаковой частотой выявления встречались варианты HLA-DRB1*07 (27,0%), *01 (26,3%). В локусе HLA-DQB1 выявлено 5 аллельных вариантов без достоверной разницы по распределению. Выявлены и редкие варианты аллельных групп HLA, такие как HLA-A*43, -A*74, HLA-B*42, -B*67, частота выявления которых у новосибирской популяции доноров составила менее 1,0%. При этом обращает на себя внимание большая распространенность у новосибирских доноров некоторых аллельных вариантов генов, характеризующихся низкой частотой встречаемости в других локальных регистрах. Так, например A*69 выявлен у 7 доноров, B*51 — у 171 донора, B*48 — у 17 доноров, HLA-B*58 — у 41, также у новосибирских доноров более широко представлены аллели крайне редкие для других локальных регистров нашей страны, к которым относятся B*51, B*58, частота встречаемости которых в настоящем исследовании составила 9% и 2,1% соответственно. Значимых отличий по частоте встречаемости аллельных вариантов локуса HLA-C и HLA-DRB1 с другими локальными регистрами РФ в настоящем исследовании не получено.

Заключение. Распределение генных частот аллельных групп изученных локусов HLA у доноров новосибирского регистра в целом соответствует профилю доноров, проживающих в РФ и Европе, и новосибирские доноры не отличаются большим разнообразием групп HLA-аллелей, однако выявлены характерные особенности региона в распределении частоты встречаемости аллельных вариантов HLA.

Моор Ю. В., Казакова И. П.

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ АКТИВИРОВАННЫХ ДОНОРОВ ГСК

ГБУЗ НС «Новосибирский клинический центр крови»

Введение. На базе ГБУЗ НСО НКЦК с 2016 г. функционирует локальный регистр доноров КМ и ГСК, который входит в состав федерального регистра (до 2023 г. входил в структуру BMDS).

Цель работы. Провести анализ структуры активированных доноров, вступивших в новосибирский регистр КМ и ГСК.

Материалы и методы. Данные информационной системы BMDS, результаты типирования и обследования доноров.

Результаты и обсуждение. За период с 2017–2023 гг. на предварительную активацию новосибирских доноров от трансплантационных центров (ТЦ) поступило 66 заявок (2,95% от всех доноров регистра, на 01.01.2023 г. — 2237 чел.), из которых выполнены 58 заявок, что составило 88% от всех предварительных заявок (доноры подтвердили согласие на донацию, сдали образец крови для повторного типирования), оказались невыполненными — 8 заявок (12%). Причины неисполнения заявок: положительные результаты скрининга на гемотрансмиссивные инфекции — 2; переезд в другой регион — 3; абсолютные противопоказания к донорству — 2; отзыв соглашения (прекращение обработки персональных данных) — 1. Все доноры исключены из регистра. Для предварительно активированных доноров ($n=58$) проведен анализ частоты встречаемости фенотипов доноров, оценка количества полностью совместимых доноров, при предварительном поиске в других локальных регистрах, входящих в состав BMDS. Число полностью совместимых доноров, подбираемых при предварительном поиске в BMDS для всех предварительно активированных доноров, составило от 1 до 155, среднее значение — 14,06, медиана — 4, мода — 2; для окончательно активированных доноров ($n=9$) составляло от 1 до 50, среднее значение — 10,77,

медиана — 3. Число доноров, имеющих 1 расхождение по генам HLA (mismatch) для всех предварительно активированных доноров ($n=58$) составило от 4 до 793, среднее значение — 111,06, медиана — 63,5, мода — 28; для окончательно активированных доноров ($n=9$) составляло от 17 до 403, среднее значение — 87,66, медиана — 29. Также проведен анализ структуры предварительно активированных доноров ($n=58$): из 19 полностью совместимых доноров (10/10), донацию выполнили 9 доноров (15,52%), 10 доноров отклонены ТЦ по причине-найден другой совместимый (альтернативный) донор; временные медицинские отводы установлены для 6 доноров (10,3%); в 18 случаях выявлено расхождение после типирования в высоком разрешении, из которых аллельная несовместимость — 7 случаев, mismatch — 11 случаев (все случаи-расхождение в генах HLA-DQB1 (8/10,9/10) с результатами типирования по 4 генам HLA-A,-B,-C,-DRB1), т.е. достоверно значимое количество доноров 11 из 18 ($p<0,01$) имело расхождение с пациентами по генам HLA-DQB1, несмотря на полную идентичность по остальным HLA-генам.

Заключение. Представленные данные демонстрируют, что новосибирские доноры в федеральном регистре являются носителями как крайне редких фенотипов, встречающихся в единственном или единичных экземплярах, так и распространенных, часто встречающихся в Российской Федерации, фенотипов. При активации доноров трансплантационные центры учитывают логистику доставки трансплантата, предпочитая активировать доноров, проживающих максимально близко к трансплантационному центру или альтернативных. При включении в регистр, доноров необходимо типировать по одинаковому количеству HLA-генов с пациентами.

Мотин Ю. Г.¹, Мамаев А. Н.¹, Кошеев И. В.¹, Мотина Н. В.², Рудакова Д. М.¹

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛОТНЫХ ГРАНУЛ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ КРОВОТОЧИВОСТЬЮ

¹КБУЗ «Краевая клиническая больница», ²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Одним из компонентов грануломера тромбоцитов являются плотные гранулы, получившие свое название в первую очередь из-за высокого содержания в них ионов кальция и фосфора, обеспечивающих высокую электронную плотность. Также они содержат множество других низкомолекулярных соединений (аденозиндифосфат, аденозинтрифосфат, серотонин, полифосфаты), играющих регуляторную роль в реакциях высвобождения при активации тромбоцитов. Недостаточное содержание плотных гранул, их морфофункциональную неполноценность в настоящее время называют дефицитом плотных гранул (ДПГ), который проявляется кровоточивостью микроциркуляторного типа, сходной с клиническими проявлениями болезни Виллебранда. Определение количества плотных гранул играет существенную роль в установлении нарушения функции тромбоцитов, поскольку вероятно до 30% пациентов с дефицитом пула хранения могут иметь нормальные показатели агрегации тромбоцитов и высвобождения АТФ.

Цель работы. Определить морфологические особенности плотных гранул тромбоцитов у пациентов с ДПГ.

Материалы и методы. Для реализации цели исследования проводили электронно-микроскопическое исследование богатой тромбоцитами плазмы по методике J. White у 10 пациентов с рецидивирующими геморрагиями различной локализации (ISTH BAT: Me=5,8; Q25=4; Q75=8). Плотными гранулами считали типичные электронноплотные образования округлой формы, а также с «хвостами» или «в виде кошелька», которые большинство лабораторий NASCOLA расценивают как плотные -гранулы (Hayward C.P.

и др., 2012). Электронноплотные образования средней и низкой электронной плотности, небольших размеров или в виде «цепочек» не интерпретировались как плотные -гранулы и исключались из подсчета. Морфометрические исследования проводили с использованием программной оболочки ITEM микроскопа Libra 120 (Carl Zeiss, Germany). Результаты работы представлены в виде значений $\bar{X}$ (средняя арифметическая) $\pm$ SD (стандартное отклонение).

Результаты и обсуждение. При исследовании в просвечивающем электронном микроскопе плотные гранулы имели вид округлых, овальных или отростчатых структур высокой электронной плотности с равномерным контрастированием, располагались по всей площади тромбоцитов. Среднее количество плотных гранул составляло $4,09 \pm 0,82$, что в соответствии с данными J.G. Brunet и др. (2018) соответствовало умеренному дефициту пула хранения. Среди плотных гранул преобладали образования округлой формы, их количество составляло $87,3 \pm 3,5\%$, гранулы имели значительную вариативность размеров, располагались диффузно по всей площади грануломера. Отростчатые гранулы и гранулы в «виде кошелька» встречались значительно реже — $8,4 \pm 2,4\%$ и $4,3 \pm 2,3\%$ соответственно и располагались преимущественно в периферических участках грануломера.

Заключение. При ДПГ наблюдается снижение количества плотных гранул с преобладанием в их структуре гранул округлой формы; другие варианты (отростчатые и гранулы в «виде кошелька») составляют меньшую часть пула хранения и занимают преимущественно периферические зоны грануломера.

Мустяцэ В. Г.¹, Кирка В. С.², Виноградов И. Б.³, Голуб А. Н.³, Мустяцэ Л. З.², Сгибнева-Бобейко Н. В.³, Чебану И. В.³, Уреску Д. С.³

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И МЕНЕДЖМЕНТ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

¹Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемичану, Институт онкологии, ²Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемичану, ³Институт онкологии

Введение. Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространенным типом лейкоза в Западной Европе и Северной Америке. ХЛЛ в основном поражает пожилых людей и может протекать бессимптомно в течение многих лет. Он характеризуется значительным бременем болезни (ББ) в поздних стадиях и различными результатами лечения в зависимости от стадии и молекулярно-генетического профиля заболевания.

Цель работы. Целью исследования была оценка эпидемиологических, клинических и лабораторных паттернов ХЛЛ, а также опций в лечении этой лимфолипролиферативной опухоли.

Материалы и методы. Мы провели обсервационное, описательное и когортное исследование. Стадию ХЛЛ определили в соответствии с критериями системы стадирования Binet. Диагноз подтвержден согласно критериям IWCLL на основании общего анализа крови с выявлением лимфоцитоза $\geq 5 \times 10^9/\text{л}$, исследованием аспирата костного мозга с лимфоцитарной инфильтрацией $\geq 30\%$ и иммунофенотипирования. Наблюдение за пациентами проводилось в многопрофильном онкологическом центре и было связано со стационарным и амбулаторным лечением. В исследование были включены 110 пациентов с ХЛЛ, проходивших лечение в Институте онкологии Молдовы в период с 2015 по 2022 г. Были изучены ретроспективные и проспективные когорты пациентов. Применялись следующие противоопухолевые схемы: монотерапия хлорамбуцилом и ритуксимабом, R-CHOP, R-COP, RFC, R-CVCP. 43,64% пациентов со стадией А не нуждались в противоопухолевом лечении. Использовались следующие методы исследования: эпидемиологический, описательная и сравнительная статистика, анализ больших данных. Частота полного и частичного

ответа оценивала краткосрочные результаты, а общая выживаемость (ОВ) — отдаленные результаты.

Результаты и обсуждение. ХЛЛ диагностирован у 33 (30%) больных из северных районов, у 15 (14%) из южных районов и у 58 (53%) — из центральных районов республики. Только 4 (3%) случая ХЛЛ выявлены в районах Приднестровья. 59 (53,64%) впервые выявленных больных проживали в городской местности, а 51 (46,36%) — в сельской местности. Наиболее многочисленные возрастные категории составили пациенты 65–74 (38 (34%)) и 55–64 (41 (37%)) лет. Заболеваемость ХЛЛ среди мужчин (65 (59,3%)) была выше, чем среди женщин (45 (40,7%)) ($p < 0,05$). Из 110 пациентов пенсионерами были 56 (50,91%), 19 (17,27%) имели инвалидность, 35 (31,82%) работали. Стадию А диагностировали у 70 (63%) пациентов, а стадию В — у 39 (35%). Аутоиммунная тромбоцитопения развилась в 23 (21,81%) случаях, аутоиммунная гемолитическая анемия — в 28 (24,45%), инфекционные осложнения — в 12 (11,81%). Схема RFC оказалась наиболее эффективной в плане получения полного ответа (88,89%) и достижения высокой общей 5-летней выживаемости (84,35%). Пятилетняя выживаемость была значительно выше ($p < 0,05$) у пациентов со стадией В (80,33%) по сравнению со стадией С (66,67%).

Закключение. Эпидемиологический профиль ХЛЛ включил преобладание городского населения из центральных районов Молдовы, мужского пола и пациентов старше 55 лет. Схема RFC оказалась более эффективной в плане получения полного ответа и достижения высокой общей выживаемости. Аутоиммунные и инфекционные осложнения являются частыми проявлениями ХЛЛ, особенно в стадии В.

Мустяцэ В. Г.¹, Стратан В. Г.², Мереуцэ И. Е.³

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ И РЕФРАКТЕРНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ: БИОХИМИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

¹Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемичану, Институт онкологии, ²Институт онкологии, ³Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемичану, Институт физиологии и санокреатологии

Введение. По данным современных литературных источников хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) составляет около 20% случаев всех лейкозов у взрослых и в поздних стадиях характеризуется рецидивирующим течением, тяжёлыми осложнениями и выраженным бременем заболевания. Биологическое значение мутаций T315I и K222R/665A гена *BCR-ABL1* и уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) является предметом исследований в рецидивирующих и рефрактерных случаях с целью оптимизации терапевтических подходов, преодолевающих резистентность к ингибиторам тирозинкиназы (ИТК).

Цель работы. Целью представленного исследования было выявление биологической значимости лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мутаций T315I и K222R/665A, а также оценить их влияние на подходы к лечению и прогноз при впервые диагностированном и рецидивирующем ХМЛ.

Материалы и методы. В наше обсервационное и когортное исследование были включены 32 пациента с различными фазами ХМЛ, которые наблюдались и лечились в Институте онкологии Молдовы в период с 1995 по 2022 год. Были собраны образцы венозной крови для анализа на ЛДГ и молекулярного скрининга на мутации T315I и K222R/665A гена *BCR-ABL1* с целью оценки их биологической и прогностической значимости. Пациенты с ХМЛ получали лечение 1-й и 2-й линии ИТК, циторедуктивную химиотерапию алкилирующими агентами и антиметаболитами. Выбор поколения ИТК осуществлялся в соответствии с гематологическим и молекулярным ответом. При проведении качественно-количественных исследований был выполнен нарративный синтез литературных данных.

Результаты и обсуждение. Возраст больных колебался от 20 до 67 лет (в среднем $52,6 \pm 2,14$). Диагноз ХМЛ установлен в поздней хронической фазе у 30 (93,8%) больных. PCR в режиме реального времени выявила транскрипт p210 химерного гена *BCR-ABL* во всех случаях с диапазоном 14–100% и медианным значением $74,63 \pm 3,19\%$. Уровень ЛДГ при постановке диагноза колебался в пределах 169–2429 U/L и был повышен у 20 (62,5%) больных, особенно в случаях с лейкоцитозом более $100 \times 10^9/\text{л}$. Полный цитогенетический и глубокий молекулярный ответы на фоне лечения ИТК разных поколений зарегистрирован в 23 (71,9%) случаях, в том числе в 4 случаях с мутацией T315I. Рецидивы возникли у 11 (55,0%) больных с исходно повышенными значениями ЛДГ, у 6 (60%) больных с мутацией T315I и в одном случае с мутацией K222R/665A. У одного (3,7%) пациента с исходно повышенным уровнем ЛДГ и мутацией T315I развилась острая фаза, и после лечения понатинибом был достигнут лишь частичный гематологический ответ. Выживаемость больных от начала заболевания варьировала от 32 до 259 мес (в среднем $98,72 \pm 4,51$).

Закключение. Повышенные значения ЛДГ могут указывать на активность ХМЛ при постановке диагноза и при рецидиве. Мутации T315I и K222R/665A, а также повышенные значения ЛДГ были связаны с более высокой частотой рецидивов и резистентностью к иматинибу. Хотя понатиниб был разработан как мощный ИТК, который может ингибировать важные мутации киназного домена, по данным литературы его активность против мутации T315I оказалась умеренно сниженной по сравнению с активностью в отношении нативных транскриптов *BCR-ABL1*.

Накастоев И. М., Гальцева И. В., Спицын В. К., Давыдова Ю. О., Байтерякова О. Н., Капранов Н. М., Гапонова Т. В.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Единственным методом длительного хранения стволовых клеток является криоконсервация. Одним из этапов процесса криоконсервации является подготовка полученной клеточной суспензии, включающая центрифугирование и разделение на несколько криоконтейнеров (при планировании 2 и более трансплантаций). По данным литературы хранение лейкоконцентрата до 72 часов при температуре от +2 до +4 °С, не оказывает негативного влияния на качество трансплантата. В 2022 году в ФГБУ «НМИЦ гематологии» при недостаточном количестве CD34⁺ клеток, полученных за один день сбора, мы смешивали лейкоконцентраты, полученные в течение 2–3 дней сбора в один криоконтейнер перед заморозкой.

Цель работы. Оценить влияние дополнительных манипуляций в виде смешивания лейкоконцентратов, полученных в течение нескольких дней сбора на выживаемость криоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Материалы и методы. В анализ было включено 32 криоконтейнера заготовленных в течение нескольких дней и смешанных в один криоконтейнер перед криоконсервацией и 42 криоконтейнера, заготовленных за один день. Все исследованные образцы были до 1 года хранения. Методом проточной цитометрии было проанализировано количество ядросодержащих клеток (ЯСК), процент и абсолютное содержание нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и CD34⁺ клеток. Жизнеспособность оценивали с использованием красителя 7-аминоактиномицина D. Жизнеспособные клетки рассчитывали по отношению к общему количеству соответствующих клеток.

Результаты и обсуждение. Средняя выживаемость всех ЯСК составила 66,6% (34–91) для образцов, полученных из смешанных криоконтейнеров и 77% (32–99) для заготовленных за один день ($P=0,068$). При распределении средней выживаемости по различным популяциям лейкоцитов получены следующие данные: средняя выживаемость нейтрофилов составила 35% (4–70), моноцитов 80% (38–97), лимфоцитов 78% (27–98), стволовых клеток 79% (16–99,5) для смешанных лейкоконцентратов и 31% (5–73), 87% (58–98), 92% (75–99) и 94 (81–99,5) соответственно для заготовленных за один день. Статистически достоверная разница ($p<0,05$) получена для моноцитов, лимфоцитов и стволовых клеток, которые значимо хуже выживают при использовании смешивания клеток, полученных в течение нескольких дней сбора.

Заключение. По результатам, проведенных ранее исследований, хранение лейкоконцентрата при температуре от +2 до +4 °С в течение 48–72 часов не приводило к снижению выживаемости клеток. В нашем исследовании срок хранения перед криоконсервацией не превышал допустимых значений. По данным некоторых исследований высокая концентрация ЯСК в полученном лейкоконцентрате может оказывать негативное влияние на выживаемость клеток. Возможно сочетание таких факторов как высокая плотность ЯСК, хранение без заморозки более 24 часов и дополнительные манипуляции перед замораживанием (переливание в криоконтейнер, центрифугирование, разделение) приводят к апоптозу части клеток, что может приводить к запуску различных путей апоптоза в других клетках.

Накастоев И. М., Гальцева И. В., Спицын В. К., Давыдова Ю. О., Байтерякова О. Н., Егорова Е. К., Гапонова Т. В., Капранов Н. М.

ВЛИЯНИЕ СРОКОВ ХРАНЕНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК НА ИХ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является важным этапом лечения многих гематологических заболеваний. В некоторых случаях, полученные ГСК переливают не сразу после заготовки, а через несколько месяцев или даже лет. Единственным методом, позволяющим хранить лейкоконцентрат в течение нескольких лет, является криоконсервация. Криоконсервация это процесс низкотемпературного хранения клеток с возможностью восстановления их биологических функций после размораживания. В литературе есть сведения об успешном использовании стволовых клеток после 18 лет хранения. В то же время есть исследования, демонстрирующие негативное влияние длительного хранения на качество трансплантата.

Цель работы. Оценить влияние длительных (более 5 лет) сроков хранения на выживаемость криоконсервированных ГСК.

Материалы и методы. В анализ было включено 33 криоконтейнера со сроком хранения от 5 до 13 лет и 80 криоконтейнеров не более 1 года хранения. Во всех случаях криоконсервация проводилась с использованием диметилсульфоксида в концентрации 7%. Методом проточной цитометрии проанализировали количество ядросодержащих клеток (ЯСК) в образцах, процент и абсолютное содержание CD34⁺ клеток, а также долю нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов от всех ЯСК. Жизнеспособность оценивали так же методом проточной цитометрии с использованием

красителя 7-аминоактиномицина D. Жизнеспособные клетки рассчитывали по отношению к общему количеству соответствующих клеток.

Результаты и обсуждение. Выживаемость всех ЯСК составила 61,5% (16–95) при сроке хранения более 5 лет и 77% (32–99) при сроке хранения до 1 года ($P=0,003$). Выживаемость нейтрофилов составила 26% (4–55), моноцитов 79% (39–97), лимфоцитов 83% (60–96) и CD34⁺ клеток 75% (17–96) при хранении более 5 лет и 31% (5–73), 89% (58–98), 92% (75–99) и 94% (81–99,5) соответственно для клеток, хранившихся менее 1 года. По данным литературы известно, что нейтрофилы значительно хуже переносят криоконсервацию чем другие популяции лейкоцитов. В нашем исследовании мы также получили значимое снижение выживаемости нейтрофилов по сравнению с другими популяциями клеток, однако, это не зависит от сроков хранения ($p=0,34$). Статистические различия по срокам хранения получены для выживаемости стволовых клеток ($p<0,001$), лимфоцитов ($p<0,01$) и моноцитов ($p=0,045$).

Заключение. Известно, что криоконсервация приводит к повреждению клеток. В литературе противоречивые данные относительно влияния сроков хранения на выживаемость ГСК. В результате нашего исследования мы установили, что длительный срок хранения приводит к достоверному снижению выживаемости CD34⁺ клеток лимфоцитов и моноцитов.

Наумова К. В., Гриценко Т. А., Носков К. К., Миронова Т. П., Самойлова Е. В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГИПЕРГОМОЦИТЕИНЕМИИ

ФГБОУ «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Введение. Развитие сосудистых заболеваний, связанных с гипергомоцистеинемией, можно предотвратить с помощью лечения фолиевой кислоты и витаминами B₆ и B₁₂. Однако клиническая картина некоторых патофизиологических состояний, вызванных гипергомоцистеинемией, может быть довольно тяжелой и необратимой.

Цель работы. Представить клинический случай развития осложнений гипергомоцистеинемии у пациента 40 лет.

Материалы и методы. Изучены материалы истории болезни, амбулаторной карты и проведенных дополнительных методов исследования.

Результаты и обсуждение. Пациент В., 40 лет поступил в отделение гематологии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ с жалобами на общую слабость, одышку, тяжесть в груди и чувство сердцебиения. В анамнезе: в 2009 г. — ТЭЛА, тромбоз вен нижних конечностей. Пациент был дообследован, выявлены генетические мутации гемостаза (MTHFR — гетерозигота, PAI-1 — гетерозигота) и высокий уровень гомоцистеина. Принимал варфарин (целевые значения МНО были достигнуты), фолиевую кислоту (5–10 мг/сут.), витамины группы В. В связи с рецидивирующими кишечными кровотечениями варфарин заменен на ривароксабан 20 мг/сут. В 2014 г. — мезентериальный тромбоз с резекцией части тонкой кишки. Ухудшение самочувствия с июня 2023 г., когда появились вышеописанные жалобы. Уровень гомоцистеина составил 182,9 мкмоль/л, диагностирован тромбоз БПВ правой нижней конечности. Назначен ривароксабан 15 мг 2 раза в сут. Госпитализирован в отделение гематологии в августе 2023 г. Пациент отрицает курение, прием алкоголя. При аускультации — ослабленное везикулярное дыхание, зафиксирована одышка. В биохимическом анализе крови: уровень гомоцистеина 194 мкмоль/л. КТ-ангиография легочной артерии: ТЭЛА мелких нижнедолевых ветвей слева. ЭхоКГ: систолическое давление в легочной артерии — 37 мм рт. ст. ФВ ЛЖ по Симпсону — 58%. При УЗИДГ сосудов: неокклюзирующий тромбоз портальной вены. Признаки ПТФБ селезеночной

вены. Признаки портальной гипертензии; ПТФБ глубоких вен левой нижней конечности в стадии частичной реканализации, явления интерстициального отека на уровне голени слева. Поставлен диагноз: Мультифакториальная тромбофилия генетическая (MTHFR — гетерозигота, PAI — гетерозигота) гематогенная (гипергомоцистеинемия). Состояние после перенесенной ТЭЛА, тромбоза вен левой нижней конечности (2009 г.). Состояние после мезентериального тромбоза с резекцией части тонкой кишки (2014 г.). Тромбоз БПВ правой нижней конечности от 05.07.2023. ТЭЛА мелких ветвей слева 07.08.2023. 60 баллов по PESI. Легочная гипертензия. Подострое легочное сердце. ДН0. Пациенту назначен: дабигатран 150 мг 2 раза в сут., ангиовит 5 мг 2 раза в сут., плазмаферез. Несмотря на проводимую терапию, состояние пациента прогрессивно ухудшалось. Исходом госпитализации явилась смерть пациента.

Заключение. Данный клинический случай интересен многообразием клинических проявлений гипергомоцистеинемии и её осложнений в виде повреждения жизненно-важных органов и относительно удовлетворительным состоянием пациента на протяжении длительного времени. Таким образом, гипергомоцистеинемия требует незамедлительной диагностики для своевременного начала адекватной терапии и профилактики гемодинамических и органных осложнений.

Неведрова О. Е.¹, Баранникова Л. В.¹, Белозерская Г. Г.¹, Момот А. П.², Кабак В. А.¹, Логвинова Ю. С.¹, Калелова А. В.¹,
Голубев Е. М.¹, Росса А. А.¹

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЛОКАЛЬНЫХ ПОКРЫТИЙ НА ИХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Массивные посттравматические кровотечения являются наиболее частой причиной смерти на поле боя и второй по значимости причиной смерти от догоспитальной травмы среди гражданского населения. Перспективными для исследования и последующего внедрения в производство являются гемостатические полимерные покрытия в форме губки и плёнки.

Цель работы. Оценка влияния различных концентраций растворителя и гемостатически активных добавок на гемостатическую активность и физико-химические свойства покрытий в форме губки и плёнки на основе хитозана.

Материалы и методы. Для изготовления исследуемых покрытий использовались растворы хитозана (Х) с массовой долей 1,0%, в качестве растворителя применяли 0,5% и 3,0% уксусную кислоту (Ук), измерены pH и вязкость растворов. На основании данных растворов были изготовлены экспериментальные образцы покрытий в форме губки и плёнки с введением в их состав гемостатически активных добавок. Для покрытий в форме губки изучена оптическая микроскопия. Значения физико-химических параметров определяли построением кинетических кривых водопоглощения. Гемостатическую активность (ГА) всех покрытий определяли посредством измерения времени остановки кровотечения и объёма кровопотери.

Результаты и обсуждение. Эксперименты *in vivo* показали, что все покрытия обладают ГА. Показано влияние изменений концентраций тромбина и растворителя в составе покрытий в форме губки на их структурно-функциональные свойства и ГА в условиях капиллярно-паренхиматозного кровотечения, а также влияние введения микро- и наночастиц оксидов железа (НЧ) в покрытия в форме плёнки на ГА.

Заключение. В работе измерены pH и вязкость растворов, на основании которых получали гемостатические покрытия в форме губки и плёнки. Для покрытий в форме губки с помощью оптического микроскопа показано, что увеличение концентрации Ук и введение тромбина не влияет на макропористую структуру губок. Основной объём покрытий составляют поры, образованные лентовидным полимерным каркасом, на котором нет неровностей или выпуклостей, что свидетельствует о равномерном распределении добавок в исследуемых губках. Введение тромбина в губки на основе 1% Х в 3,0% Ук не эффективно. Выявлена взаимосвязь между значениями гемостатической активности локальных покрытий на основе хитозана в Ук *in vivo* при их аппликации на раневую поверхность печени кролика и физико-химическими показателями *in vitro*. Проведение исследований *in vivo* и *in vitro* интересно и необходимо для сравнительной оценки структурного состояния и механизма действия новых гемостатических средств локального действия. Для покрытий в форме плёнки показано, что большинство покрытий на основе 1,0% Х с добавлением микро- и наночастиц оксидов железа не способны эффективно останавливать кровотечение. Большой разброс экспериментальных данных был связан со слабыми адгезивными свойствами плёнок на раневой поверхности и различным темпом кровотечения. В ходе экспериментов наблюдалось подтекание крови изпод краёв плёнок. Тенденция к увеличению гемостатической активности была отмечена только у образцов Х (300 кДа) 1,0% + НЧ-29 (25 мг) и Х (500 кДа) 1,0% + НЧ-29 (50 мг) (79,80±12,90% и 75,78±12,66% соответственно).

Никитина Т. П.¹, Мельниченко В. Я.², Федоренко Д. А.², Саржевский В. О.², Банникова А. Е.², Богатырев В. С.², Мамедова А. А.²,
Мочкин Н. Е.², Панченко А. К.², Рукавицын А. А.², Самойлова А. А.², Шорохов Н. С.², Порфирьева Н. М.³, Ионова Т. И.¹

РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ ЭЛЕКТРОННОГО ДНЕВНИКА САМОЧУВСТВИЯ ПАЦИЕНТА «ЭД-САМ» ДЛЯ МОНИТОРИНГА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, ²Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ³Международный центр исследования качества жизни

Введение. Оценка качества жизни является одной из составляющих пациент-ориентированной медицинской помощи и направлена на получение от пациента информации об изменении его состояния в процессе лечения.

Цель работы. Цель исследования — разработка и апробация электронного приложения для мониторинга качества жизни и симптомов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получающих высокотехнологичную медицинскую помощь (ВМП).

Материалы и методы. В исследовании участвовали взрослые пациенты, получающие плановую ВМП в отделении гематологии и клеточной терапии НМХЦ им. Н.И. Пирогова. С использованием защищенного интернет-ресурса пациенты заполняли приложение «Электронный дневник самочувствия пациента» (ЭД-Сам) при поступлении, выписке из стационара и дистанционно после выписки. ЭД-Сам разработан на основании опросников НМ-PRO и HADS. Опросник НМ-PRO состоит из 24 вопросов для оценки качества жизни онкогематологических больных и включает 4 шкалы — физическое (ФФ), эмоциональное (ЭФ), социальное (СФ) функционирование и режим приема пищи и питья (РПП). Также имеется 18 вопросов для оценки симптомов. На основании шкал и суммарных баллов определяется уровень нарушения качества жизни/влияния симптомов — чем выше балл, тем больше уровень нарушения. HADS включает 14 вопросов для выявления пограничного/повышенного уровня тревоги/депрессии ($>7/21$ баллов). Данные обрабатывались с помощью методов описательной статистики.

Результаты и обсуждение. Разработанное приложение ЭД-Сам апробировано в выборке 91 пациента с онкогематологическими заболеваниями: средний возраст — $44,0 \pm 12,9$ года, 53% — женщины. По диагнозам пациенты распределились следующим образом: лимфома Ходжкина (ЛХ) — 44%, множественная миелома (ММ) — 32%,

неходжкинская лимфома (НХЛ) — 24%. При поступлении у 43 (47%) пациентов установлено значительное нарушение качества жизни и/или значительное влияние симптомов на их состояние. В большей степени было нарушено ЭФ ($33,3 \pm 19,8$), нарушения ФФ ($28,4 \pm 21,9$) и РПП ($27,2 \pm 27,2$) менее выражены, нарушение СФ незначительно ($11,6 \pm 16,6$). У 26% пациентов имелся пограничный/повышенный уровень тревоги/депрессии. В повторном заполнении опросников приняли участие 70 пациентов, в том числе, 14 — дистанционно. Из 14 пациентов у 5 зарегистрировано ухудшение разных аспектов качества жизни после выписки, у 8 — нарастание симптомов; у 7 — усиление тревоги/депрессии. В рамках апробации 21 пациент при выписке был опрошен в отношении его мнения о приложении — все пациенты отметили положительное впечатление об ЭД-Сам; 81% — его удобство, понятность, полезность и готовность к его регулярному заполнению. Лечащие врачи имели возможность мониторить изменения разных аспектов качества жизни и психологических проблем их пациентов по данным, поступающим к ним в виде графиков и комментариев пациентов.

Заключение. Разработанное электронное приложение ЭД-Сам апробировано в выборке онкогематологических больных, продемонстрированы его возможности для мониторинга качества жизни, симптомов и психологических проблем у пациентов во время их пребывания в стационаре и дистанционно после выписки.

Овсепян В. А., Дьяконов Д. А., Фокина Е. С.

ПЕРСИСТЕНЦИЯ КЛОНАЛЬНОГО ГЕМОПОЭЗА В КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

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

Введение. У части больных острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), достигших клиничко-гематологической ремиссии, наблюдается персистенция клонального гемопоэза (КГ), связанного с мозаичными хромосомными аномалиями, ассоциированными у пожилых людей с худшими результатами терапии. В этой связи особый интерес представляют собой имеющиеся в научной литературе единичные сведения о персистенции делеции гена ATM во время ремиссии у больных ОМЛ.

Цель работы. Оценить морфологический и цитогенетический статус костного мозга больной М2-вариантом ОМЛ с персистенцией КГ, связанного с делецией в хромосомном сегменте $11q22.3-q23.1$, включающем в себя ген ATM, после 2 курсов индукционной химиотерапии по схеме «7+3».

Материалы и методы. Диагноз больной Б. и морфологический статус костного мозга после 2 курсов индукционной химиотерапии установлен на основании цитологического и цитохимического исследования мазков костного мозга. Цитогенетический статус костного мозга после 1 курса индукционной терапии определен методами стандартного кариотипирования и флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) с применением ДНК-зонда ATM ($11q22$) / GLI ($12q13$).

Результаты и обсуждение. Больной Б., 52 лет, первоначально наблюдавшейся по месту жительства в ГБУЗ «ОКБ» г. Твери, поставлен диагноз «ОМЛ, М2-вариант, высокий риск» в марте 2018 года. После 1 курса индукционной химиотерапии у пациентки достигнута клиничко-гематологическая ремиссия. В связи с принадлежностью больной к группе высокого риска и необходимостью выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК)

пациентка направлена в ФГБУН КНИИГП К ФМБА России в апреле 2018 года. При контрольном обследовании костный мозг характеризовался нормальной клеточностью ($170 \times 109/л$), полиморфностью, наличием всех ростков гемопоэза, содержанием миелобластов, равным 2,8%, лейкоэритробластическим соотношением 1:1 и явлениями мультилинейной дисплазии. Цитологическая картина гемопоэза на фоне лечения ОМЛ соответствовала клиничко-гематологической ремиссии болезни. При цитогенетическом исследовании установлен кариотип $46,XX,del(9)(q22q33),del(11)(q22.3q23.1)[2]/46,XX,del(11)(q22.3q23.1)$, свидетельствующий об отсутствии цитогенетической ремиссии. В результате FISH-исследования в 95% клеток костного мозга зарегистрирована моноклональная делеция в хромосомном сегменте $11q22.3-q23.1$, включающем в себя locus гена ATM. После 2 курса индукционной химиотерапии, по данным миелограммы, диагностировано отсутствие ремиссии заболевания (5,2% миелобластов) с сохранением мультилинейной дисплазии гемопоэза. Вследствие отказа от проведения АТГСК пациентка выписана для продолжения лечения по месту жительства в ГБУЗ «ОКБ» г. Твери. Дальнейшее течение заболевания неизвестно.

Заключение. Наличие высокого процента клеток с затрагивающей ген ATM делецией в период клиничко-гематологической ремиссии ОМЛ после 1 курса индукционной терапии указывает на персистенцию предкового предлейкозного клона с данной аберрацией, который сформировался до появления основного лейкозного клона с $del(9)(q22q33)$. Сочетание $del(9)(q22q33)$ и $del(11)(q22.3q23.1)$ в лейкозных клетках, по-видимому, определяет плохой ответ на лечение ОМЛ.

Осипов А. А., Соколов А. Н., Фидарова З. Т., Лучкин А. В., Семенова А. А., Лукьянова И. А., Котова Е. С., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ АТО+АТРА+БОРТЕЗОМИБ В СОЧЕТАНИИ С ВЕНЕТОКЛАКСОМ И СОРАФЕНИБОМ РАННЕГО НЕЙРОРЕЦИДИВА ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА, РЕФРАКТЕРНОГО К ИНТРАТЕКАЛЬНОМУ ВВЕДЕНИЮ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Поражение центральной нервной системы является редкой формой рецидива, наблюдаемой при ОПЛ. Ни АТРА, ни АТО не проникают через гематоэнцефалический барьер. Бортезомиб, еще один препарат, использующийся в терапии рецидива ОПЛ, также не проникает в ЦНС.

Цель работы. Продемонстрировать эффективность венетоклакса и сорафениба в лечении нейрорецидива ОПЛ.

Материалы и методы. В лечении системного рецидива ОПЛ использовался АТО в дозе $0,15 \text{ мг/кг/сут}$, внутривенно в течение 60 дней, АТРА в дозе $45 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$, внутрь в течение 60 дней, бортезомиб в дозе $1,3 \text{ мг/м}^2$, внутривенно, 1, 4, 8, 11 дни курса. В лечении нейрорецидива ОПЛ использовались метотрексат 15 мг , цитарабин 30 мг , дексаметазон 4 мг интратекально на 6, 8, 13 дни курса, а также венетоклакс

400 мг/сут внутрь с 9 дня курса и сорафениб 400 мг 2 раза в сутки внутрь с 16 дня курса.

Результаты и обсуждение. Больной У., 27 лет, в октябре 2022 года был установлен диагноз ОПЛ, группа низкого риска. Проведено лечение по протоколу mAIDA. В июле 2023 года зафиксирован рецидив с поражением ЦНС, выполнено 12 люмбальных пункций (ЛП) с введением метотрексата, цитарабина и дексаметазона, достигнуто снижение цитоза до 2,7 клеток в микролитре. Бластные клетки костного мозга менее 5%, по данным стандартного цитогенетического исследования t(15;17) не выявлялась, по данным FISH-исследования *PML::RARA* не определялась, однако по данным молекулярного исследования выявлялся химерный транскрипт *PML::RARA*, тип *ber5*, 1,9%. В спинномозговой жидкости (СМЖ) цитоз составлял 66,9 кл. в мкл., бластные клетки — 88%. По данным иммунофенотипирования в СМЖ выявлялись бластные клетки с иммунофенотипом SSChigh CD45low⁺ CD117⁺ CD15low⁺ CD4low⁺ CD33⁺ CD34⁺ CD14⁺ CD7⁺ CD56⁺, соответствующим диагнозу ОПЛ. Больной был начат курс индукционной терапии рецидива ОПЛ по программе АТО + АТРА + бортезомиб, продолжены интратекальные введения метотрексата,

цитарабина и дексаметазона. На 9-й день курса после трех ЛП в СМЖ сохранялся цитоз 31,2 кл. в мкл., бластные клетки — 68%, что говорило о рефрактерности нейрорейкемии к цитостатическим препаратам. В связи с этим к терапии были добавлены венетоклакс (на 9 день) и сорафениб (на 16 день), способные проникать в ЦНС, в непрерывном режиме. На 43-й день курса в СМЖ цитоз составил 4,7 кл. в мкл., бластные клетки — 0%. По данным иммунофенотипирования СМЖ на 21-й день курса выявлялись две популяции клеток: бластные клетки с иммунофенотипом SSChigh CD45⁺ CD117⁺ CD15low⁺ CD33⁺ CD4low⁺, и более зрелая популяция миелоидной направленности 37,1% с иммунофенотипом SSChigh CD45⁺ CD15high⁺ CD33low⁺ CD4low⁺ CD117⁺ CD34⁺ CD14⁺ CD7⁺ CD56⁺ CD14⁺. На 31-й день курса по данным ИФТ бластная популяция не определялась, а более зрелая популяция миелоидной направленности составляла только 2%. На второй день после курса обе популяции в СМЖ не определялись, по данным исследования костного мозга была достигнута полная молекулярная ремиссия ОПЛ.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует эффективность венетоклакса и сорафениба в лечении нейрорецидива ОПЛ.

Охота В. К., Данилина А. М., Соколов А. Н., Двирнык В. Н., Захарько Е. И., Кузьмина Л. А., Грибанова Е. О.

СМЕНА ЛИНЕЙНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ БЛАСТНЫХ КЛЕТОК В ПЕРИОД ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Смена линейной принадлежности бластных клеток при остром лейкозе является редким, неблагоприятным событием и встречается в основном в рецидиве заболевания. Большинство случаев приходится на педиатрическую практику, имеются единичные описания у взрослых. Часто трансформация, ассоциированная с перестройками в гене *MLL*, происходит из острого В-лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). Механизмы смены линейной принадлежности до сих пор не изучены.

Цель работы. Демонстрация клинического случая острого лимфобластного лейкоза с мутацией в гене *MLL* со сменой линейной принадлежности бластных клеток в период индукции.

Материалы и методы. В августе 2022 года в НМИЦ гематологии поступил пациент 53 лет с направительным диагнозом острый лейкоз, протекающий с гиперлейкоцитозом 298 тыс/мкл, окклюзионным тромбозом глубоких вен обеих голеней, двусторонней ТЭЛА суб- и сегментарных ветвей. В миелограмме был тотальный бластоз

93%, при цитохимическом исследовании бластные клетки не дифференцированы. Фенотип бластных клеток: CD45low⁺ NG2⁺ CD38⁺ CD15low⁺ CD19⁺ CyCD22low⁺ CyCD79a⁺. Кариотип: 46,XY,t(4;11)(q21;q23)[17]/46,XY[3]. Нейрорейкемии не было. Установлен диагноз В-ОЛЛ, протекающий с мутацией в гене *MLL*.

Результаты и обсуждение. После сеанса лейкафереза пациенту была начата терапия по протоколу ОЛЛ-2016. На 8-й день протокола бластных клеток 36%. На 29-й день протокола появился лейкоцитоз 19 тыс/мкл. В миелограмме бластоз составлял 23%, цитохимически бластные клетки имели моноцитарную направленность. Фенотип бластных клеток был представлен: CD45⁺ HLA-DR⁺ CD38⁺ CD11b(bright)⁺ CD11c⁺ CD13⁺ CD14⁺ CD15low⁺ CD33bright⁺ CD36⁺ CD64bright⁺ Lysozyme⁺ CD4⁺ CD56⁺. Кариотип: 46,XY,t(4;11)(q21;q23)[20]. Мутации в генах FLT3-ITD, NPM1 и CEBPa не выявлены. Основной диагноз был изменен на ОМЛ. Проведено три курса по программам: FLAG-Ida (2) и FLAG-Mito (1), в обе программы был включен венетоклакс. После первого курса была достигнута МОБ-негативная ремиссия. За три недели до аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) развился рецидив МОБ. Алло-ТГСК была выполнена от HLA-совместимого родственного донора. Через 5 недель после алло-ТГСК диагностирован развернутый рецидив ОМЛ с экстрамедуллярным поражением. Противорецидивная терапия по программе 7+3 с трансфузией лимфоцитов донора была неэффективна. Пациент погиб от прогрессии ОМЛ.

Заключение. Смена линейной принадлежности бластных клеток является неблагоприятным прогностическим фактором, независимо от периода течения болезни. Высокодозная индукционная терапия с использованием современных таргетных препаратов увеличивает шансы на достижение ремиссии. Выполнение алло-ТГСК пациентам с наличием МОБ сопряжено с риском раннего рецидива.

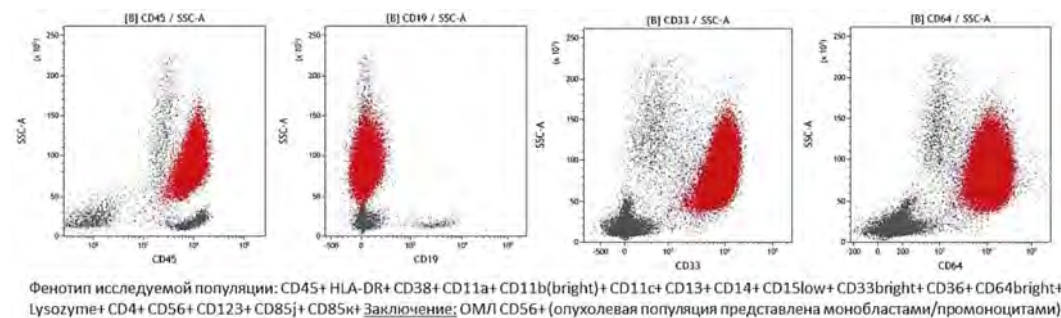


Рис. 1

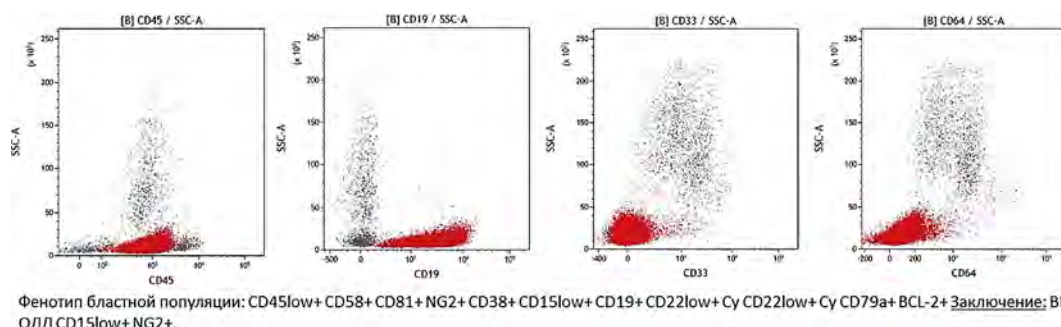


Рис. 2

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

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С ДВОЙНОЙ РЕФРАКТЕРНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ЗАРАЖЕНИЯ НОВОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-CoV-2 В ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЕ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

¹ГАУЗ РКБ им. Н.А. Семашко, ²БГУ Медицинский университет

Введение. Терапия пациентов с множественной миеломой (ММ) в условиях пандемии COVID-19 претерпела ряд особенностей, отмеченных в резолюции Совета экспертов федеральных и региональных гематологических центров от 2020 г. Сведения в отношении риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ММ пока ограничены, поэтому актуальным представляется описание случая лечения ММ с двойной рефрактерностью на фоне заражения тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2.

Цель работы. Опыт успешного лечения.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ, медицинская документация.

Результаты и обсуждение. У пациента 1969 г.р. в 2013 г. диагностирована Миеломная болезнь 3А стадия, множественно-очаговая форма, с поражением костей черепа, ПОП, ребер. Остеодеструктивный синдром (кости таза и черепа). Компрессионные переломы тел Th5, Th6, Th9, Th12, L2–L5. Плазмоцитома L1 позвонка. Проведены 5 курсов ПХТ в режиме «VCD», констатирована стабилизация заболевания с подтверждением экспертов федерального центра, поэтому в апреле 2015 г. успешно проведена ауто-ТГСК, далее терапия бисфосфонатами 1 р/мес в течение 2-х лет, проведение 2-х курсов ХТ по схеме Rd, далее был перерыв в лечении. В октябре 2017 г. констатирован рецидив заболевания и проведено 8 курсов реиндукционной ПХТ по схеме VCD, но в конце 2018 г. развился рецидив заболевания и проведено 8 курсов ПХТ Rd с хорошей переносимостью. В конце 2019 г. по ТМ заключению экспертов НМИЦ гематологии рекомендовано применение лекарственных препаратов

(ЛП) для лечения ММ с двойной рефрактерностью: монотерапия ЛП даратумумаб или помалидомид в сочетании с дексаметазоном, или ДНАР/ДСЕР, или М2. Во время плановой госпитализации для ПХТ по схеме VCD возникло тяжелое инфекционное осложнение в виде инфекции кровотока, вызванное *Streptococcus pneumoniae*, купированное назначением антибактериальной терапии. С марта по май 2020 г. пациенту были выполнены 3 введения даратумумаба с удовлетворительной переносимостью, но в мае 2020 года пациент был госпитализирован в ковидный госпиталь с диагнозом: Новая коронавирусная инфекция, вызванной вирусом SARS-CoV-2, тяжелое течение. Двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелой степени тяжести. Нарушение ФВД 2 ст. ДН 1 ст.; ОРДС. Терапию ОРДС проводили в ОРИТ с положительной динамикой, 13.06.2020 г. больной был выписан с полным разрешением пневмонии на амбулаторное наблюдение врачом-гематологом для продолжения терапии даратумумабом в монорежиме (8 введений 1 р/нед, 8 введений 1 р/2 нед, 1 раз в месяц).

Заключение. Представленное описание демонстрирует высокую противоопухолевую активность даратумумаба в лечении пациента с множественной миеломой с двойной рефрактерностью при управляемом профиле безопасности на фоне тяжелого течения инфекции COVID-19, актуальность экспертных рекомендаций, своевременность выполнения диагностических тестов на COVID-19, а также возможность современной противоопухолевой лекарственной терапии моноклональными антителами пациентов с ММ в условиях инфекции COVID-19 в субъектах РФ.

Очирова О. Е.¹, Дондокова А. Т.²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ТРИПЛЕТОМ НА ОСНОВЕ ИЗАТУКСИМАБА ПОСЛЕ АУТО-ТГСК

¹ГАУЗ РКБ имени Н.А. Семашко, ²ИГМУ

Введение. Агрессивное течение множественной миеломы (ММ), быстрая прогрессия, рефрактерность к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам обуславливают необходимость применения таргетной терапии моноклональными антителами.

Цель работы. Показать эффективность применения анти-CD38-моноклонального антитела у пациента с рецидивирующей рефрактерной (РР) ММ после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материалы и методы. В Республиканской клинической больнице им. Н.А. Семашко г. Улан-Удэ с 2021 года и по настоящее время наблюдается пациентка 47 лет с ММ (Множественная миелома III А стадия, диффузно-очаговая форма, с секрецией парапротеина IgG легкие каппа цепи, М-градиент 24,72 г/л. Белковые фракции-гамма 36,1%, плазматические клетки — 8%), рецидивирующее рефрактерное течение. Отмечены осложнения в виде остеодеструктивного синдрома — компрессионный перелом Th 8. В 2021 году первый рецидив заболевания возник после применения схемы «VCD» (3 курса), также применение данной схемы сопровождалось полинейропатией. Уровень М-градиента составил 0,79 г/л. Затем пациентка была переведена на схему «RD» (12 курсов), в феврале 2022 г. М-градиент

не обнаружен. Но уже в июле 2022 г. был констатирован рецидив заболевания, уровень М-градиента составил 1,5 г/л, процент плазматических клеток — 1%. В октябре 2022 г. пациентке была проведена ауто-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ им. Алмазова В. А.», и в связи с недостаточным ответом на предыдущую терапию была выбрана схема IsaPd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон). Пациентке проведено 10 курсов терапии по схеме IsaPd, отмечено улучшение общего самочувствия, купированы костно-болевой и астено-вегетативного синдрома, после 7 курса лабораторно подтверждена ремиссия заболевания: М-градиент не обнаружен. Миелограмма от 02.10.2023 — ПК 3,5%, инфекционных эпизодов не отмечено. Пациентка продолжает получать терапию.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и целесообразности применения схемы IsaPd после ауто-ТГСК у пациентов с рефрактерностью к ингибиторам протеасом и леналидомиду.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и целесообразности применения схемы IsaPd после ауто-ТГСК у пациентов с рефрактерностью к ингибиторам протеасом и леналидомиду.

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

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

ГАУЗ РКБ им. Н.А. Семашко

Введение. Терапия хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) всегда дифференцированная, но в период пандемии COVID-19 выбор наиболее оптимальных схем лечения с использованием высокоэффективных лекарственных препаратов (ЛП) разных механизмов воздействия у пациентов с длительным рефрактерным течением ХЛЛ представляется актуальным.

Цель работы. Представить клинический случай хронического лимфолейкоза в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Ретроспективные исследования и медицинская документация.

Результаты и обсуждение. Пациентке 1952 г.р. в 2013 г. впервые был установлен диагноз ХЛЛ, стадия В по Binet на основании

морфологических и инструментальных методов исследований. Из-за отсутствия показаний специфическое лечение ХЛЛ было начато в 2014 г. (3 курса по программе «СОР») с достижением ответа. Смена терапии на курс FCR произошла в связи с увеличением размеров периферических лимфоузлов и потерей веса по рекомендации экспертов федерального центра г. СПб. После 6 курсов FCR была достигнута ремиссия. В 2016 г. вновь развились массивная лимфаденопатия с лейкоцитозом и абсолютным лимфоцитозом: в 2016–2017 гг. выполнили 6 курсов R-FCM с развитием тяжелых инфекционных осложнений на фоне достигнутого ответа. В 2018–2020 гг. на фоне прогрессивного течения заболевания (КТ ОГК: пневмофиброзные изменения легких и увеличение шейных, паратрахеальных, подмышечных и других групп лимфоузлов; МРТ глазниц: множественные солидные параорбитальные объемные образования, распространяющиеся в орбиты и мелкие образования в ретробульбарной клетчатке, лимфаденопатия, утолщение слизистой оболочки в левой верхнечелюстной пазухе), образований век, спленомегалией провели 6 курсов обинутизумабом с удовлетворительной переносимостью. С декабря 2020 г. вновь констатируется ухудшение состояния больной с ростом объемных

образований век (по гистологическому заключению биоптата — опухоль, состоящая из мелких лимфоцитоподобных клеток), сужением глазной щели, нарушением зрения, усилением В-симптомов. По заключению экспертов-гематологов НМИЦ им. В.А. Алмазова (г. СПб) рекомендовано проведение лучевой терапии и терапия ибрутинибом/венетоклаксом. От лучевой терапии больная отказалась. В мае 2021 г. была начата терапия ибрутинибом в дозе 320 мг/сутки. Отмечено значительное уменьшение размеров образований параорбитальных областей и нормализация клинико-лабораторных показателей. В июне 2021 г. больная перенесла инфекцию SARS-CoV2 (КТ-2) в нетяжелой форме с госпитализацией в ковидный госпиталь и приостановкой терапии ибрутинибом на 1 месяц, после чего специфическое лечение было возобновлено.

Заключение. Несмотря на довольно непродолжительный период терапии ибрутинибом прогрессирующего ХЛЛ, на фоне лечения у пациентки отмечена выраженная положительная динамика, послужившая обоснованием выбора в пользу лекарственных препаратов группы ингибиторов тирозинкиназы Брутона на этапе лечения пациентов с ХЛЛ в амбулаторных условиях региона в период пандемии COVID-19.

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

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С ДВОЙНОЙ РЕФРАКТЕРНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ЗАРАЖЕНИЯ НОВОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-CoV-2 В ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЕ

¹ГБУЗ РКБ им. Н.А. Семашко, ²БГУ

Введение. Терапия пациентов с множественной миеломой (ММ) в условиях пандемии COVID-19 претерпела ряд особенностей, отмеченных в резолюции Совета экспертов федеральных и региональных гематологических центров от 2020 г. Сведения в отношении риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ММ пока ограничены, поэтому актуальным представляется описание случая лечения ММ с двойной рефрактерностью на фоне заражения тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2.

Цель работы. Показать успешную терапию резистентного течения множественной миеломы в условиях ковида.

Материалы и методы. Ретроспективные исследования и медицинская документация.

Результаты и обсуждение. У пациента 1969 г. р. в 2013 г. диагностирована Миеломная болезнь 3А стадия, множественно-очаговая форма, с поражением костей черепа, ПОП, ребер. Остеодеструктивный синдром (кости таза и черепа). Компрессионные переломы тел Th5, Th6, Th9, Th12, L2-L5. Плазмоцитома L1 позвонка. Проведены 5 курсов ПХТ в режиме «VCD», констатирована стабилизация заболевания с подтверждением экспертов федерального центра, поэтому в апреле 2015 г. успешно проведена ауто-ТГСК, далее терапия бисфосфонатами 1 р/мес в течение 2-х лет, проведение 2-х курсов ХТ по схеме Rd, далее был перерыв в лечении. В октябре 2017 г. констатирован рецидив заболевания и проведено 8 курсов реиндукционной ПХТ по схеме VCD, но в конце 2018 г. развился рецидив заболевания и проведено 8 курсов ПХТ Rd с хорошей переносимостью. В конце 2019 г. по ТМ заключению экспертов НМИЦ гематологии рекомендовано применение

лекарственных препаратов (ЛП) для лечения ММ с двойной рефрактерностью: монотерапия ЛП даратумумаб или помалидомид в сочетании с дексаметазоном, или DNAP/DCER, или M2. Во время плановой госпитализации для ПХТ по схеме VCD возникло тяжелое инфекционное осложнение в виде инфекции кровотока, вызванное *Streptococcus pneumoniae*, купированное назначением антибактериальной терапии. С марта по май 2020 г. пациенту были выполнены 3 введения даратумумаба с удовлетворительной переносимостью, но в мае 2020 года пациент был госпитализирован в ковидный госпиталь с диагнозом: Новая коронавирусная инфекция, вызванной вирусом SARS-CoV-2, тяжелое течение. Двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелой степени тяжести. Нарушение ФВД 2 ст. ДН 1 ст.; ОРДС. Терапию ОРДС проводили в ОРИТ с положительной динамикой, 13.06.2020 г. больной был выписан с полным разрешением пневмонии на амбулаторное наблюдение врачом-гематологом для продолжения терапии даратумумабом в монорежиме (8 введений 1 р/нед, 8 введений 1 р/2 нед, 1 раз в месяц).

Заключение. Представленное описание демонстрирует высокую противоопухолевую активность даратумумаба в лечении пациента с множественной миеломой с двойной рефрактерностью при управляемом профиле безопасности на фоне тяжелого течения инфекции COVID-19, актуальность экспертных рекомендаций, своевременность выполнения диагностических тестов на COVID-19, а также возможность современной противоопухолевой лекарственной терапии моноклональными антителами пациентов с ММ в условиях инфекции COVID-19 в субъектах РФ.

Очирова О. Е.¹, Алексеева А. Н.¹, Жалсанова Э. Б.¹, Карпова А. Г.¹, Быкова Е. Ж.¹, Уланова И. С.¹, Содбоева А. В.¹, Дондокова А. Т.²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАБЛЮДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ХЛЛ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНЫМ ОТВЕТОМ НА ТЕРАПИЮ АКАЛАБРУТИНИБОМ

¹ГБУЗ РКБ им. Н. А. Семашко, ²ИГМУ

Введение. В последнее время, существенно изменились подходы к терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). В 2020 г. в РФ для лечения пациентов с ХЛЛ одобрен акалабрутиниб, селективный ингибитор тирозинкиназы Брутона (БТК) II поколения.

Цель работы. Показать эффективность препарата.

Материалы и методы. Анализ истории болезни.

Результаты и обсуждение. Пациент П., 1957 года рождения. С июня 2013 года наблюдается у гематолога, диагноз: Хронический лимфолейкоз III стадия по Rai, С стадия по Binnet, лимфаденопатия. Гепатоспленомегалия. Анемия легкой степени

тяжести, тромбоцитопения 2 степени без геморрагического синдрома. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь 2 ст., АГ 2 ст., Риск ССО 2. ХСН 0, ФК 0. Вялотекущий увеит справа. Хроническая болезнь почек 3А (СКФ 51 мл/мин/1,73 м²). По данным ИФТ иммунотип опухолевых клеток соответствует В-клеточному лимфоцитарному лейкозу. По результатам ультразвукового исследования брюшной полости от июля 2014 г. — гепатоспленомегалия, селезенка 66 кв. см. Получал терапию циклофосфамидом 50 мг 1 раз в день. С июня 2016 г. находился без лечения, под динамическим наблюдением, сохранялась спленомегалия. Цитогенетика от 28.02.2020 (ФГБУ

«НМИЦ гематологии»): гомология с герминальным геном вариабельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов составляет менее 98% (гены IGHV мутированы). Делеция 17p и TP 53-мутация не обнаружены. В феврале 2020 г. рецидив заболевания, проведено 6 курсов ПХТ по схеме BR, перенес удовлетворительно. С 2021 г. у гематолога не наблюдался. В феврале 2022 г. перенес новую коронавирусную инфекцию, стационарное лечение. Ухудшение состояния с сентября 2022 г. В ноябре 2022 г. в отделении хирургии БРКОД проведена биопсия шейного лимфатического узла. Гистология: лимфомное поражение — ХЛЛ. В общем анализе крови (ОАК) — лимфоцитоз, анемия, тромбоцитопения. Лечение не получал. В марте 2023 г. госпитализация в РКБ, с жалобами на субфебрильную температуру, потерю веса более 10%, ночные поты, слабость. При осмотре — увеличенные (до 10 см) группы лимфоузлов шеи, надключичных, подмышечных

областей. В ОАК от 28.03.2023 — лейкоциты $152,8 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин 93 г/л; эритроциты $3,23 \times 10^{12}/\text{л}$; нейтрофилы $1,53 \times 10^9/\text{л}$; эозинофилы $1,53 \times 10^9/\text{л}$; лимфоциты $149,74 \times 10^9/\text{л}$; тромбоциты $38 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 5 мм/ч; Сегментоядерные нейтрофилы 1%; Лимфоциты 98%; ретикулоциты $0,032 \times 10^{12}/\text{л}$. С марта 2023 г. по поводу рецидива ХЛЛ начата терапия акабрутинибом 100 мг 2 раза в день в режиме монотерапии. После двух недель терапии получен быстрый клинический ответ — регресс лимфаденопатии, нормализация температуры, слабости.

Заключение. Акабрутиниб является мощным селективным необратимым ингибитором БТК и показал высокую эффективность у больных ХЛЛ. При этом отличительной особенностью препарата является его хорошая переносимость, что позволяет его использовать, в том числе и при тяжелом течении заболевания, в реальной клинической практике.

Падерина А. С., Мангасарова Я. К., Абдурашидова Р. Р., Багова М. О., Королёва Д. А., Звонков Е. Е., Магомедова А. У.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ ДИФFUЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная экстранодальная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПЭДВКЛ) с поражением молочной железы встречается в менее 1% случаев всех неходжкинских лимфом. Характеризуется поражением молочных желез, высоким риском вторичного поражения центральной нервной системы (ЦНС) и низкой эффективностью протокола R-CHOP. Стандартом лечения у молодых пациенток является проведение высокодозной импульсной химиотерапии. Однако в случае верификации диагноза на фоне беременности выбор тактики лечения вызывает трудности. Каждый клинический случай рассматривается индивидуально.

Цель работы. Демонстрация клинического случая лечения ПЭДВКЛ с поражением молочной железы в период беременности.

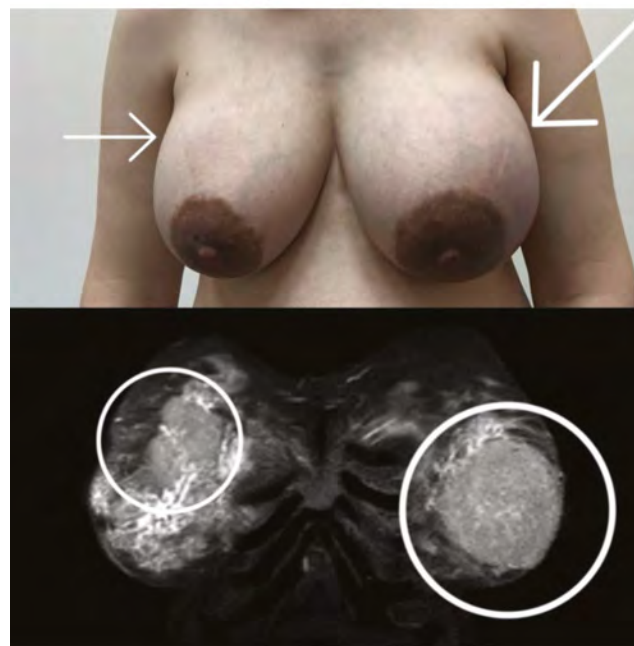
Материалы и методы. Пациентка 34 лет, на сроке 12–13 недель беременности отметила появление образований в молочных железах. В апреле 2022 г. обратилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, диагностирована ПЭДВКЛ, non-GCB-тип, double-expressor (с-Мус+, BCL-2+), с высокой пролиферативной активностью, с поражением молочных желез (фото 1). Диагноз установлен на основании: гистологического, ИГХ исследования биоптата опухоли молочной железы, трепанобиоптата, цитологического и иммунофенотипического исследования костного мозга и ликвора, цитогенетического исследования костного мозга и биоптата опухоли, МРТ средостения.

Результаты и обсуждение. Учитывая агрессивное течение лимфомы, высокий риск рецидива с вовлечением ЦНС и срок беременности 26 недель, принято решение о проведении химиотерапии по программе R-DA-EPOCH. По данной схеме проведено 3 курса ПХТ, переносимость была удовлетворительной. Из нежелательных явлений в раннем посткурсовом периоде отмечалась гематологическая токсичность III–IV степени по NCI CTCAE v5.0, проводилась заместительная терапия гемокомпонентами. Инфекционных осложнений не было. Курсы химиотерапии проведены в полном объеме с увеличением доз и с соблюдением межкурсовых интервалов. На сроке 35 недель беременности в результате самостоятельных родов родилась здоровая девочка 8 и 9 баллов по шкале Апгар, вес 2739 гр, длина тела 49 см, без видимых пороков развития. В послеродовой период пациентке выполнена ПЭТ/КТ, по данным которой констатирован полный метаболический ответ. В дальнейшем с консолидирующей целью

и с целью профилактики рецидива в ЦНС проведены блоки А-В-А по программе R-mNHL-BFM-90. На данный момент период наблюдения за пациенткой после окончания лечения составляет 3 месяца, сохраняется ремиссия заболевания.

Заключение. Данный клинический случай ПЭДВКЛ с поражением молочных желез демонстрирует успешное применения схемы R-DA-EPOCH в период беременности с последующим переходом на блоковую терапию по программе R-mNHL-BFM-90 после родоразрешения. Сохранение беременности при одновременном эффективном контроле над агрессивным онкологическим заболеванием является значительным достижением в области онкогематологии и акушерства.

Фото 1. Исходный объем поражения



Панева М. А.¹, Кириллова Е. Г.², Герман К. В.²

ЭВОЛЮЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА НА КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕРЕ: ОПЫТ 20-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ²БУЗОО «Областная клиническая больница», г. Омск

Введение. В развитии научной и клинической базы гематологии за последние 20 лет достигнуты значительные успехи. Появление новых лекарственных препаратов существенно изменило течение гемобластозов, позволило получить длительные клинико-гематологические и цитогенетические ремиссии, граничащие с выздоровлением. Вместе с этим, накоплен опыт нежелательных явлений на фоне приема

препаратов, что требует изменения тактики лечения, купирования проявлений токсичности и в ряде случаев отмены лекарственной терапии.

Цель работы. На конкретном клиническом примере показать современные возможности в лечении хронического миелолейкоза.

Материалы и методы. Данные медицинской документации пациента.

Результаты и обсуждение. Пациентка Ч., 1952 г.р. Диагноз ХМЛ, хроническая фаза установлен в 2003 г., подтвержден результатами цитогенетического и молекулярно-генетического исследований. Получала терапию гидроксикарбамидом, малыми дозами цитозара. С 2005 г. начато лечение ИТК1 Иматинибом в дозе 400 мг в сутки. Мониторинг эффективности проводимого лечения выявил малый цитогенетический ответ, который спустя 8 месяцев наблюдения был потерян. Попытка увеличения дозы иматиниба до 800 мг в сутки не привела к цитогенетической ремиссии, и, кроме этого, сопровождалась развитием реакций гематологической и негематологической токсичности (2-х ростковая цитопения, отечный синдром, кожные высыпания, проявления энтеропатии). Препарат был отменен. С апреля 2010 г. пациентка переведена на терапию ИТК2 Нилотинибом в дозе 400 мг в сутки, а с июня 2013 г. — 800 мг в сутки. Однако, сохранение гематологической токсичности требовало проведения заместительной гемотрансфузионной терапии до 2–3 раз в год. С декабря 2015 г. проявления выпотного перикардита, нарастание панцитопении со снижением уровня тромбоцитов до критических цифр и развитием геморрагического синдрома. С июня 2016 г. нилотиниб отменен. При контрольной трепанобиопсии — картина костно-мозгового истощения. С сентября

2016 г. начата терапия Дазатинибом. Доза препарата составляла от 50 до 100 мг в сутки в зависимости от переносимости, выраженности проявлений гематологической токсичности. В августе 2022 г. по результатам цитогенетического и молекулярно-генетических исследований констатирована потеря ответа. Начат прием Бозутиниба 500 мг в сутки. Переносимость препарата удовлетворительная. В гемограмме сохраняется панцитопения умеренной степени. Однако, молекулярно — генетический контроль свидетельствует об отсутствии молекулярного ответа. При этом существенного нарастания синдрома опухолевой пролиферации за время наблюдения не наблюдается.

Заключение. Применение ингибиторов тирозинкиназы в терапии больных хроническим миелолейкозом существенно изменило прогноз при данном заболевании, увеличив продолжительность жизни и улучшив качество жизни пациентов. При переключении с одного ИТК на другой существует вероятность развития перекрестной гематологической токсичности. Для своевременной оценки результатов терапии и возможных нежелательных явлений необходимо регулярно выполнять мониторинг клинико-лабораторных показателей. У больных с неудачей терапии в качестве лечебной опции можно рассматривать асциминиб и понатиниб.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ

¹ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», ²ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ»; ³ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ⁴Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, ⁵ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ»; ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ФГБОУ ДПО РАНПО Минздрава России

Введение. Истинная полицитемия (ИП) Rn-негативное миело-пролиферативное новообразование, характеризующееся клональной пролиферацией гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников. Фокус терапии ИП направлен на предотвращение тромбозов и нормализацию гематокрита, как следствие этого — уменьшение степени выраженности симптомов, прежде всего уменьшение размеров селезенки. Результаты проведенных исследований демонстрируют высокую эффективность назначения ингибитора JAK2 — руксолитиниба.

Цель работы. Оценить эффективность применения таргетной терапии у пациентов с истинной полицитемией при резистентности/непереносимости к первой линии.

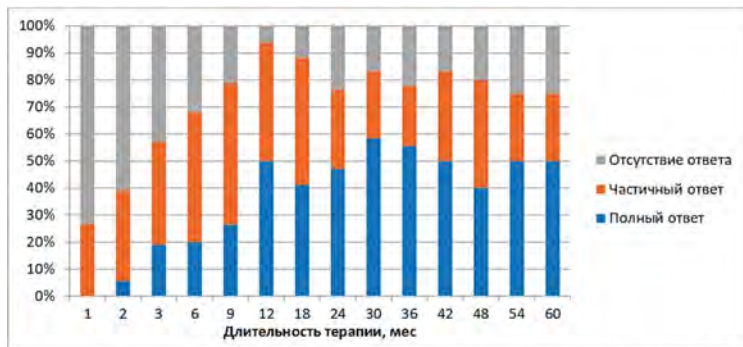


Рисунок. Частота ответа у пациентов с ИП при терапии руксолитинибом

Материалы и методы. Терапию руксолитинибом получал 31 пациент с ИП, резистентной к терапии гидроксимочевинной/интерферонами: из них 13 (42%) мужчин и 18 (58%) женщин, медиана (МЕ) возраста на момент назначения руксолитиниба 64 (31–86) года. Ме продолжительности заболевания до назначения руксолитиниба — 74 (6–375) мес. Зависимость от трансфузий эритроцит-содержащих сред была у 1 (3%) пациента, у 6 (19%) больных присутствовали симптомы опухолевой интоксикации, в 17 (55%) случаях выявлена спленомегалия, в том числе массивная (более 10 см из-под нижнего края реберной дуги) у 5 (16%). Оценка показателей выживаемости проводилась методом Каплана — Майера.

Результаты и обсуждение. Ме длительности терапии руксолитинибом — 23 (2–138) мес. В настоящее время продолжают лечение 29 (94%) пациентов. Полный и частичный ответ на терапию достигли 10 (34%) и 11 (38%) пациентов соответственно. Резистентными к лечению оказались 8 (28%) больных (см. рисунок). Двум (6%) пациентам терапия прекращена, в одном случае из-за отсутствия эффекта, в другом по причине смерти от другого заболевания. Общая выживаемость от времени начала терапии руксолитинибом составила: к 1 году лечения — 96%, к 5 годам — 96%; выживаемость без прогрессии — 86% и 61%, соответственно.

Заключение. Исследование подтвердило эффективность руксолитиниба у пациентов с ИП, у 72% больных был получен клинико-гематологический ответ. У большинства больных уменьшилась степень выраженности симптомов интоксикации, улучшились показатели качества жизни.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЛЕТНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОПОЭТИНА ВО ВТОРОЙ И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

¹ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», ²ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ»; ³ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ⁴ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ»; ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ФГБОУ ДПО РАНПО Минздрава России

Введение. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) — орфанное заболевание, характерным симптомом которого является снижение тромбоцитов в крови, в ряде случаев сопровождающееся кровотечением. В настоящее время в качестве второй линии терапии ИТП применяются агонисты тромбопоэтиновых рецепторов

(аТПОр). Механизмы действия аТПОр, способы их введения различны. В случае резистентности/непереносимости предыдущего аТПОр проводятся попытки переключения с одного препарата на другой. При этом данные публикаций об эффективности данного подхода при резистентности ИТП варьируют от 50 до 93%.

Цель работы. Оценить эффективность применения агонистов рецепторов тромбопоэтина во второй и последующих линиях терапии ИТП, а также возможность достижения тромбоцитарного ответа при переключении с одного аТПОр на другой.

Материалы и методы. Терапия аТПОр была проведена 456 пациентам с диагнозом первичной ИТП, получившим 1 или более линий терапии. Ромиплостим получили 339 пациентов, эльтромбопаг — 117 больных. Медиана возраста пациентов на момент начала терапии аТРОр составила 59 (9–91) лет, при верификации ИТП — 53 (1–90) года. Медиана времени с момента диагностики заболевания до начала лечения аТРОр соответствовала 17 (1–730) месяцам. Как минимум 1 линию терапии (кортикостероиды) получили все пациенты, две и более линий — 120 (26%) больных.

Результаты и обсуждение. Медиана длительности терапии ромиплостимом 78 (1–583) недель, эльтромбопагом — 59 (1–572) недель. Полный тромбоцитарный ответ (ТО) во всей группе был достигнут у 338 (89%) больных, при лечении эльтромбопагом у 99 (85%) пациентов, ромиплостимом у 305 (90%) пациентов. Результаты

терапии аТПОр представлены на рис. 1. Другой аТРОр был назначен 59 пациентам при отсутствии достижения или потере ответа на предыдущем препарате. Назначение аТПОр — эльтромбопага было выполнено у 25 (37%) пациентов, 34 (79%) больных получили в дальнейшем повторное назначение аТПОр — ромиплостимом. Обе группы были сопоставимы между собой по демографическим характеристикам, медиане уровня тромбоцитов на момент переключения аТПОр, медиане длительности терапии. Из 34 пациентов, переключенных с эльтромбопага на ромиплостим, тромбоцитарного ответа достигли 9 (26%) больных, полного ТО — 22 (65%) пациента. Из 25 пациентов, переключенных с ромиплостима на эльтромбопаг, ТО достигнут у 4 (16%) больных, при этом полный ТО — у 10 (40%) пациентов. Результаты терапии после смены аТПОр представлены на рис. 2.

Закключение. Исследование продемонстрировало эффективность применения аТПОр во второй и последующих линиях терапии ИТП, а также показало возможность достижения ТО, том числе полного ТО, при переключении с одного аТПОр на альтернативный.

Рис. 1. Результаты терапии аТПОр

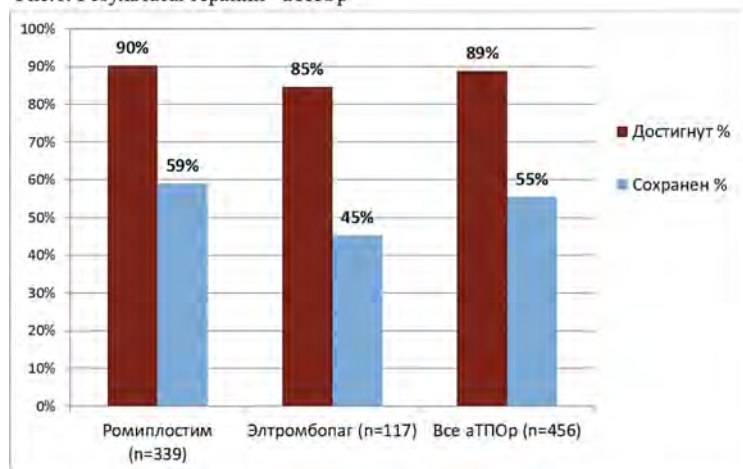
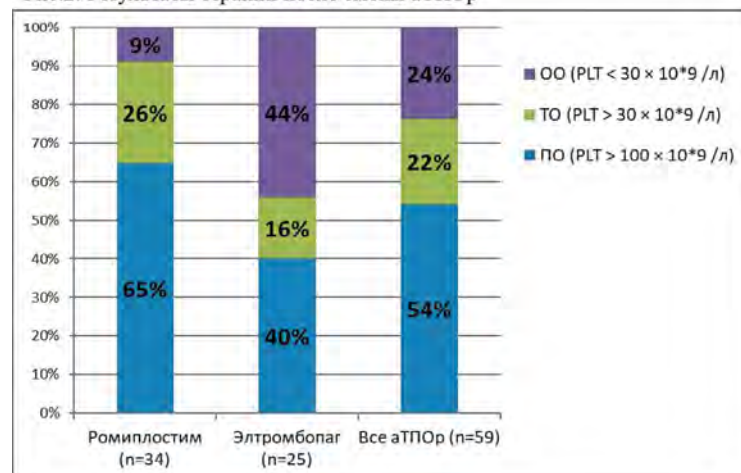


Рис. 2. Результаты терапии после смены аТПОр



Пастухов Н. К.¹, Бондаренко С. Н.¹, Аюбова Б. И.¹, Жоголев Д. К.¹, Смирнова А. Г.¹, Власова Ю. Ю.¹, Карягина Е. В.², Успенская О. С.³, Нередько Ю. С.⁴, Пашнева Е. А.⁵, Кочергина А. П.⁶, Ильясов Р. К.⁷, Черных Ю. Б.⁸, Дунаев Ю. А.⁹, Самородова И. А.⁹, Бархатов И. М.¹, Гиндина Т. Л.¹, Моисеев И. С.¹, Кулагин А. Д.¹

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕНЕТОКЛАКСА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

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

Введение. Результаты лечения пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) остаются неудовлетворительными. Многообещающим представляется применение ингибитора Bcl-2 венетоклакса (Вен) в комбинации с гипометилирующими агентами (ГМА) или низкими дозами цитарабина (НДЦ), за счет высокой эффективности и удовлетворительного профиля токсичности, в том числе у пациентов старшей возрастной группы или с наличием значимой коморбидности.

Цель работы. Оценить эффективность применения Вен в комбинации с ГМА или НДЦ у пациентов с впервые выявленным ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включен 61 пациент с ОМЛ, медиана возраста составила 57 (26–86) лет. Медиана наблюдения 8 (1,3–28,6) мес. У 20 (33%) пациентов имела место трансформация из предшествующего миелодиспластического синдрома или миелопролиферативного заболевания, 5 (8%) случаев ассоциированы с терапией по поводу другого онкологического заболевания. 47 (77%) пациентов получало терапию Вен+азацитидин, в том числе 2 в комбинации с мидостаурином (Мидо), 6 (10%) — Вен+децитабин, в том числе 1 с Мидо, 8 (13%) — Вен+НДЦ, среди них

2 с Мидо. В благоприятную прогностическую группу ELN2022 (БГ-ELN) вошли 9 (15%) пациентов, в промежуточную (ПГ-ELN) — 31 (51%) пациент, в неблагоприятную (НБГ-ELN) — 21 (34%) пациент.

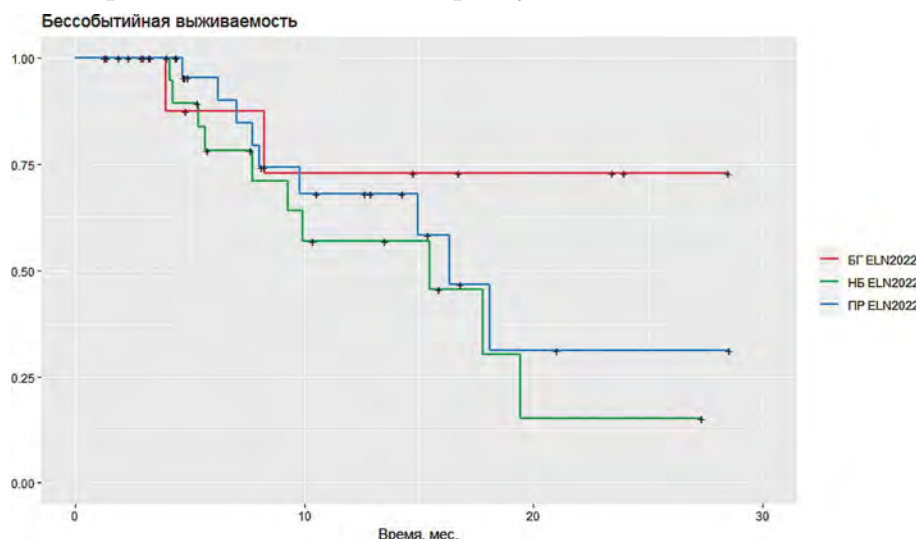


Рис.

Результаты и обсуждение. ОВ и БСВ составила 80% (95%ДИ 69–88) и 66% (95% 53–73). Общий положительный ответ (ОПО) достигнут у 52 (85%) пациентов, полная ремиссия (ПР) — у 41 (68%), полная ремиссия с неполным восстановлением (нПР) — у 11 (18%). Из пациентов с ОПО, 70% достигли его после первого курса терапии. Ранняя летальность составила 0%. Первично-рефрактерными оказались 9 (15%) пациентов. Частота первичной рефрактерности была выше в НБГ-ELN — 24%, чем в ПГ-ELN — 6%. Алло-ТГСК проведена 19 (31%) пациентам. Рецидив развился у 17 (33%) пациентов, медиана времени возникновения 4,9 (2,5–13,4) мес. Частота рецидивов была выше в НБГ-ELN — 38%

против 29% в ПГ-ELN. При анализе факторов, ассоциированных с худшим прогнозом (возраст >65, вторичный ОМЛ, группа риска ELN2022), не было получено значимого влияния на уровень ОВ, влияние на БСВ оказывала прогностическая группа ELN2022.

Заключение. Комбинация Вен с ГМА или НДЦ является эффективным методом терапии, в том числе у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза (вторичный ОМЛ, генетическая группа риска). При этом удовлетворительный профиль токсичности позволяет использовать данную комбинацию у пожилых или коморбидных пациентов.

Персиянова Н. В., Сердюк О. Д.

ОБИНУТУЗМАБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

ГБУЗ «КОД № 1» Министерство здравоохранения Краснодарского края

Введение. Фолликулярная лимфома занимает второе место среди лимфом и имеет тенденцию к рецидивирующему течению. Проблема достижения оптимального ответа в первой линии терапии остается крайне актуальной. Внедрение препарата обинутузумаб в первую линию терапии ФЛ даёт возможность достижения лучших результатов и, возможно, более стойкой ремиссии.

Цель работы. Описание опыта применения препарата обинутузумаб в первой линии терапии ФЛ.

Материалы и методы. В условиях круглосуточного стационара гематологического отделения 3 пациента получили индукционную и консолидирующую терапию по схеме GB: Обинутузумаб в 1-й цикл 1000 мг в/в кап в 1, 8 и 15 дни; во 2–6 циклы 1000 мг в/в кап в 1-й день + Бендамустин 90 мг/м² в/в кап в 1-й и 2-й дни 1–6 циклов.

Результаты и обсуждение. Пациент С, 1976 г.р. Фолликулярная лимфома, Grade II. Шейная, надключичная, подключичная, аксиллярная, внутригрудная, забрюшинная, внутрибрюшная, тазовая, паховая ЛАП. Специфическое поражение селезенки, костного мозга. С 22.02.2023 6 курсов ИХТ по схеме GB. ПЭТ/КТ от 24.08.2023: в сравнении с исследованием от 13.02.2023 достоверных признаков ПЭТ/КТ-данных о наличии очагов с патологическим метаболизмом 18 ФДГ, характерной для неопластического процесса, не выявлено, Deauville 3. С сентября 2023 г. поддерживающая терапия обинутузумабом. Пациент И, 1990 г.р. Фолликулярная лимфома, grade II. Распространенная периферическая ЛАП, поражение передне-верхнего средостения, брюшная и забрюшинная ЛАП (bulky disease). Образование мягких тканей грудной стенки справа. Специфическое поражение селезенки. Многоочаговый литический костный процесс.

Специфическое поражение костного мозга. С 17.02.2023 6 курсов ИХТ по схеме GB. ПЭТ/КТ от 31.08.2023 г.: регресс метаболической активности ФДГ в л/у перечисленных групп выше и ниже уровня диафрагмы; снижение метаболической активности ФДГ в патологических массах брюшной полости и забрюшинного пространства, регресс патологических масс в передне-верхнего средостения, на их месте остаточная резидуальная ткань с низкой фиксацией ФДГ, Deauville 3. С сентября 2023 г. поддерживающая терапия обинутузумабом. Пациент П, 1985 г.р. Фолликулярная лимфома grade II. Шейная, подключичная, аксиллярная, внутригрудная, абдоминальная, тазовая ЛАП, поражение брюшины, брыжейки тонкой кишки, гепатоспленомегалия. Специфическое поражение костного мозга. С 28.04.2023 г. 6 курсов ИХТ по схеме GB. ПЭТ/КТ от 10.2023 г.: регресс метаболической активности ФДГ в л/у перечисленных групп выше и ниже уровня диафрагмы, Deauville 3. Запланирована поддерживающая терапия обинутузумабом.

Заключение. Препарат обинутузумаб в комбинации с бендамустином эффективен в первой линии терапии у пациентов с генерализованными формами фолликулярной лимфомы и имеет хорошую переносимость. Препарат обинутузумаб в комбинации с бендамустином может применяться в условиях специализированного гематологического стационара лечебного учреждения III уровня. Поддерживающая терапия может проводиться в условиях специализированного дневного стационара с сохранением социальной активности пациента. Терапия препаратом обинутузумаб в комбинации с бендамустином даёт возможность достижения более глубокого ответа и длительной ремиссии.

Пестрикова А. О., Попонина Е. А., Кудрявцева Т. Л., Утемов С. В.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОХРАННОСТИ РАЗМОРОЖЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ

ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России

Введение. Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) — перспективный биомедицинский клеточный продукт, применяемый при различных патологических процессах. Криоконсервация МСК костного мозга и хранение в условиях низких и ультранизких температур являются важным этапом разработки технологии их получения.

Цель работы. Оценить показатели концентрации МСК и их жизнеспособность при различных сроках хранения и температурных режимах.

Таблица. Жизнеспособность размороженных мезенхимальных стромальных клеток при различных режимах и сроках хранения

Срок хранения	Доля живых МСК, %		
	До хранения	После хранения	
		Режим -120 °С	Режим -80 °С
1 нед	98,4 [98,1; 99,3]	97,1 [93,6; 97,2]	96,3 [94,9; 97,0]
1 мес		95,0 [91,6; 96,4]	92,8 [90,8; 96,0]
3 мес		95,2 [94,1; 96,0]	94,0 [92,1; 95,8]
1 год		91,9 [89,2; 93,7]	86,2 [92,1; 90,0]

Материалы и методы. Исследовали культуры МСК, полученные от 13 неродственных доноров костного мозга в 2022 г., из них — 10 мужчин, 3 женщины. Ме возраста 35 лет (Q=28 — 45 лет). МСК культивировали в среде αMEM (StemCells, Канада), содержащую богатую тромбоцитами донорскую плазму (4%), гепарин (Sigma, США, 2 Ед/мл), L-глутамин (StemCells, Канада, 2 мМ) при 5% содержании CO₂ и температуре 37 °С. Определяли концентрацию МСК и их жизнеспособность, подсчитывая клетки с использованием 0,4% раствора трипанового синего (Биолот, Россия). Суспензию клеток соединяли с раствором криоконсерванта, содержащим 10% диметилсульфоксида (Sigma Aldrich, США) в реополиглиуктине (Белмедпрепараты, Россия), в объемном соотношении 1:1. Полученный от каждого донора продукт МСК делили на равные аликвоты и криоконсервировали при двух различных режимах: в парах жидкого азота при температуре минус 120 °С и в низкотемпературном холодильнике при температуре минус 80 °С. Через 1 нед, 1 мес., 3 мес. и 1 год производили размораживание аликвот и повторно оценивали концентрацию МСК и долю жизнеспособных клеток. Результаты представляли в виде медианы и квартилей. Для сравнения групп использовали

непараметрический критерий Манна — Уитни, различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Концентрация МСК не изменялась при долговременном хранении в условиях низких и ультранизких температур и составила 1,1 [0,9; 1,3] млн клеток для всех исследованных режимов и сроков хранения ($p > 0,05$). Результаты определения жизнеспособности МСК представлены в таблице. Доля жизнеспособных МСК снижалась в течение всего срока хранения при обоих режимах. Через 1 год хранения количество живых клеток

в продукте снижалось на 6,5% от исходного уровня при температуре хранения минус 120 °С ($p = 0,001$) и на 12,2% при температуре хранения минус 80 °С ($p = 0,002$). Достоверной разницы в показателе жизнеспособности МСК при различных режимах хранения не обнаружено ($p > 0,05$).

Закключение. При оценке концентрации МСК и их жизнеспособности после хранения при различных температурных режимах установлен высокий уровень сохранности данных параметров в течение 1 года как при температуре минус 120 °С, так и при минус 80 °С.

Петрова Л. М., Ребриков А. Н., Капорская Т. С., Малюшкина Е. С., Лыскова В. А., Киселев И. В., Кузема Е. С., Шнайдер А. А.,
Лужнова Н. Н., Романова Е. В., Кустанович М. А., Грекина М. И.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С КОМБИНИРОВАННЫМ РЕЦИДИВОМ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА НА БАЗЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГБУЗ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ИОКБ

ГБУЗ ИОКБ

Введение. Прогноз у больных с рецидивом острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) крайне неблагоприятный. Тем не менее по мере развития онкогематологии, появления новых препаратов с разным механизмом действия становится возможным увеличить выживаемость этой категории больных.

Цель работы. Продемонстрировать наш опыт успешного лечения повторного рецидива ОЛЛ с внекостномозговым ростом.

Материалы и методы. Мужчине в возрасте 36 лет в сентябре 2010 года установлен диагноз ОЛЛ (В-common, В-II) на основании клинической картины (анемический, интоксикационный, геморрагический синдромы), гемограммы (WBC $0,28 \times 10^9/\text{л}$ с бластемия 1%, RBC $2,39 \times 10^{12}/\text{л}$, HbG 77 г/л, PLT $23 \times 10^9/\text{л}$), миелограммы (бластные клетки 81,6%), соответствующего иммунофенотипа бластных клеток.

Результаты и обсуждение. Проведено лечение по протоколу «ОЛЛ-2009». Ремиссия достигнута после предфазы, терапия закончена в марте 2013 года. Л-аспарагиназа не вводилась из-за непереносимости препарата (генерализованная крапивница). Ремиссия подтверждена по данным трепанобиопсии. Первый рецидив ОЛЛ констатирован в июле 2018 года. Возобновлено лечение по протоколу «ОЛЛ-2009» (смена глюкокортикоидов на дексаметазон, антрациклинов — на митоксантрон). Вторая ремиссия ОЛЛ достигнута после 2-й фазы индукции. В августе 2019 г. в клинике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» проведена неродственная

трансплантация аллогенного костного мозга. В посттрансплантационный период наблюдалась гипопункция трансплантата (тромбоцитопения 2 ст., нейтропения 1 ст.), других значимых осложнений не было. В октябре 2022 года диагностирован комбинированный (костномозговой, тестикулярный) рецидив острого лимфобластного лейкоза. Проведен противорецидивный курс FLAG-Mito. Достигнута третья костномозговая ремиссия, МОБ позитивная с сохранением тестикулярного рецидива. С 13.12.22 проведен 1 курс иммунотерапии инотузумаб озогамидином (биспоса), перенес без осложнений. После 1-го курса в костном мозге сохранялась ремиссия острого лейкоза, достигнут МОБ позитивный статус, тестикулярные образования со значительным уменьшением. 16.02.2023 проведена 2-сторонняя орхиэктомия (при гистологическом исследовании в обоих удаленных тестикулах опухолевая инфильтрация). В последующем продолжена поддерживающая терапия, включающая постоянный прием меркаптопурина, еженедельное введение метотрексата, 2 раза в месяц — пегилированной формы аспарагиназы. На момент написания работы, срок наблюдения после достижения ремиссии составляет 10 месяцев, сохраняется ремиссия ОЛЛ, МОБ негативный статус.

Закключение. На сегодняшний день остается актуальной проблема лечения рецидивов ОЛЛ. Внедрение в клиническую практику таргетных иммунопрепаратов с благоприятным профилем безопасности делает возможным достижение ремиссии с МОБ-негативным статусом, увеличить выживаемость и качество жизни пациентов с рецидивом ОЛЛ.

Петрова Е. С., Оганнисян А. А., Дудина Г. А.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

МКНЦ им. А.С. Логинова

Введение. Тромбоцитопения считается одним из наиболее частых гематологических проявлений ВИЧ-инфекции. Возникновение тромбоцитопении является предиктором заболеваемости и смертности у ВИЧ-пациентов, приводит к ускоренному прогрессированию заболевания до СПИД. Патогенез тромбоцитопении при вирусных заболеваниях многогранен: агглютинация, нарушение гемопоэза, обусловленное инфицированием гемопоэтических клеток, секвестрация и внутрисосудистое разрушения, а также снижение уровня тромбопоэтина и образования аутоантител к тромбоцитам. Причины изменений тромбоцитов у ВИЧ+ многофакторны и могут возникать в результате разрушения периферических тромбоцитов или снижения их продукции. Периферическое разрушение обычно происходит в начале инфекции из-за перекрестной реактивности между гликопротеином 120 в оболочке вируса и гликопротеином Ша тромбоцитов. Эта перекрестная реактивность антител способствует захвату и лизису тромбоцитов в ретикулоэндотелиальной системе селезенки или раннему апоптозу, что приводит к идиопатической тромбоцитопенической пурпуре или иммунной тромбоцитопенической пурпуре.

Цель работы. определение зависимости количества тромбоцитов от уровня CD4-клеток и вирусной нагрузки у пациентов с ВИЧ-инфекцией в отделении гематологии МКНЦ им. А.С. Логинова.

Материалы и методы. проанализированы данные 68 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 22–68 лет (медиана возраста 33 года) с марта 2021 по октябрь 2022 года, имеющих тромбоцитопению менее 100 тыс. Определялись: количество тромбоцитов в гемограмме с подсчетом по Фонио, уровень CD4+ лимфоцитов, вирусная нагрузка. Все пациенты находились на лечении АРТ.

Результаты и обсуждение. По состоянию иммунного статуса пациенты были поделены на 4 группы: 12 человек (17%) на основании количества CD4+ лимфоцитов были отнесены к группе с количеством клеток до 50/мкл, 32 (47%) к группе с диапазоном клеток 100–300/мкл, 13 (19%) с CD4+ от 300 до 700/мкл и 11 (16%) имели CD4+ свыше 700 кл/мкл. Средний уровень вирусной нагрузки составил в первой группе — 11000 тыс. копий/мл. Во второй — 1500 тыс. копий/мл. В третьей — 870 копий/мл. В четвертой 63 копии/мл. Количество пациентов с уровнем тромбоцитов ниже 50 тыс, с наличием геморрагического синдрома разной степени генерализации в каждой группе оказался следующим: 1 группа — 4 человека (33%), вторая группа — 12 пациентов (37,5%), 4 пациента в третьей группе — 30%, в четвертой группе 6 пациентов (54%). Интенсивность геморрагического синдрома полностью не коррелировала с уровнем тромбоцитов. Так, геморрагический синдром тяжелой формы был зарегистрирован у 6 пациентов при уровне тромбоцитов более 30 тыс. Таким образом, при анализе данных указанной когорты

пациентов была обнаружена связь между количеством CD4⁺ лимфоцитов и вирусной нагрузкой: более низкое содержание Т-хелперов располагало более высокую вирусную нагрузку. Однако корреляции тяжести тромбоцитопении и геморрагического синдрома с уровнем CD4⁺ лимфоцитов и вирусной нагрузкой не получено.

Петрова Л. М., Ребриков А. Н., Лыскова В. А., Шнайдер А. А., Малюшкина Е. С., Киселев И. В., Лавшук А. М., Алексеенко Д. И.,
Пилявин Л. Я., Мишарина Н. П., Новопашина Н. Н., Хороших О. В., Киселева Н. В., Капорская Т. С., Дудин П. Е.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК (АЛЛО-ТГСК) ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ НА БАЗЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГБУЗ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ИОКБ

ГБУЗ ИОКБ

Введение. Алло-ТГСК остается одним из наиболее эффективных методов лечения пациентов с острым лейкозом. С 2020 года в Иркутской областной клинической больнице проведено 8 алло-ТГСК.

Цель работы. Представить собственный опыт проведения алло-ТГСК при острых лейкозах на базе гематологического отделения ГБУЗ ИОКБ.

Материалы и методы. В период с 2020 по 2023 год выполнено 8 алло-ТГСК больным с острым лейкозом: 1 — ОЛЛ Ph+, 1 — ОЛЛ, 1 — ОМнЛ, 4 — ОМЛ, 1 — бластная плазмцитоидная дендритно-клеточная неоплазия. Средний возраст больных на момент алло-ТГСК 42 года (от 29 до 62 лет). Статус перед трансплантацией: первая ремиссия — 5, вторая ремиссия — 1, клинко-гематологическое улучшение — 1, внекостномозговой рецидив (изолированная нейрорлейкемия) — 1. Все пациенты из группы неблагоприятного прогноза. В подавляющем большинстве использовался режим кондиционирования Треосульфат+Флударабин (6 пациентов), второй по частоте — Бусульфат+Флударабин (2 пациента). В 100% случаев в качестве источника трансплантата использовались стволовые клетки периферической крови от HLA-идентичного родственного донора, режим иммуносупрессивной терапии циклофосфан+циклоsporин+микофенолат мофетил. В период миелодепрессии наблюдались следующие инфекционные осложнения: 5 — ЦМВ инфекция, 3 — фебрильная нейтропения, без выявленного очага инфекции, 2 — септицемия (1 — *E. coli*, 1 — *E. coli* в сочетании с *Kl. pneumoniae*), 1 — двусторонняя полисегментарная пневмония, 1 — гепатолиенальный кандидоз. Развитие

острой РТПХ было отмечено у 2 пациентов (1 — с поражением кожи, слизистых оболочек 2 степени, 1 — с поражением печени, кожи 2 степени), хронической РТПХ — 2 (с поражением печени, кожи 2 степени). Во всех случаях назначались топические (в случае поражения кожи) или системные (в случае поражения печени) глюкокортикостероиды с положительным эффектом. Прочие осложнения в посттрансплантационный период: геморрагический цистит — 1 пациент, острый вирусный гепатит В с высокой биохимической активностью — 1, нефропатия на фоне приема циклоспорина — 4. Средний срок наблюдения после алло-ТГСК составил 17 мес. (от 2 до 31 месяцев). Поддерживающая терапия в посттрансплантационный период — 1 пациент с ОЛЛ Ph+ (иматиниб).

Результаты и обсуждение. На момент написания работы живы 5 пациентов, у всех имеет место 100% донорское кроветворение, сохраняется (4) или достигнута ремиссия (1). 2 пациента погибли от прогрессии острого лейкоза (рецидив на +62 и +128 дни, ОЛЛ и ОМЛ соответственно), 1 (+189 день, ОМнЛ) — от новой коронавирусной инфекции. У одного пациента на момент написания работы (+62д) имеет место гипопункция трансплантата (нейтропения 2 ст, тромбоцитопения 2 ст, анемия 2 ст.) с ответом на терапию ростовыми факторами.

Заключение. В рамках комплексного подхода алло-ТГСК является эффективным методом терапии пациентов с острым лейкозом из группы неблагоприятного прогноза и может быть осуществлена на базе гематологического отделения ГБУЗ ИОКБ для жителей Иркутской области.

Пехова К. А., Сидорова Ю. В., Лукьянова И. А., Двирнык В. Н., Захарько Е. И., Судариков А. Б., Северина Н. А., Обухова Т. Н.,
Глинщикова О. А., Февралева И. С., Бидерман Б. В., Кашлакова А. И.

ЛЕЙКОЦИТОЗ, ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ И ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ЗРЕЛОСТЬ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Лейкоцитоз при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ), ассоциирован с наличием определенных мутаций и хромосомных

перестроек, таких как FLT3-ITD, inv(16). Однако на сегодняшний день мало изучена связь между сочетанными молекулярно-генетическими нарушениями, иммунофенотипом опухолевых клеток и лейкоцитозом при ОМЛ.

Цель работы. Оценить взаимосвязь между иммунофенотипом, молекулярно-генетическими нарушениями и лейкоцитозом при ОМЛ.

Материалы и методы. В настоящее многоцентровое ретроспективное исследование включено 235 больных ОМЛ, наблюдавшихся с 2010 по 2022 год, для которых имеются данные молекулярно-генетического (МГ), цитогенетического (ЦГ) и иммунофенотипического (ИФ) исследований. Пациенты были разделены на 4 группы на основании мутационного статуса: 1) нет выявленных мутаций; 2) только мутации генов эпигенетических регуляторов IDH1/2, DNMT3A, и TET2; 3) только драйверные мутации NPM1, FLT3, CEBPA; 4) сочетание мутаций групп 2 и 3. Отдельно были изучены группы пациентов с t(8;21), inv(16) и KMT2A-транслокациями. На основании ИФ пациенты были разделены на 6 групп: 1) CD34⁺CD117⁺CD13⁺CD33⁺MPO⁺; 2) CD34⁺CD117⁺CD13⁺CD33⁺MPO⁺ (<70%); 3) CD34⁺CD117⁺CD13⁺CD33⁺MPO⁺ (>70%); 4) CD34⁺CD117⁺CD13⁺CD33⁺MPO⁺Lys^{low}; 5) CD34⁺CD117⁺CD13⁺CD33⁺MPO⁺Lys^{high}; 6) миеломоноцитарный ИФ — сочетание двух бластных клонов групп 4 и 5. Зрелость ИФ определялась на основании



Рис. 1

экспрессии CD34 и CD117 маркеров. Для статистического анализа применялась многофакторная логистическая регрессия с пошаговым отбором, критерий согласия Пирсона χ^2 , U -критерий Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение. Мутация *FLT3* и *inv(16)* достоверно ассоциированы со значениями лейкоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ=5,45, $p < 0,0001$, ОШ=10,03, $p = 0,0009$, соответственно). *t(8;21)* и цитогенетические нарушения, такие как $-5/\text{del}(5q)$; -7 ; $-17/\text{abn}(17p)$, *inv(3)*, *KMT2A*-транслокации, комплексный и моносомный кариотип, были значимо ассоциированы со значениями лейкоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$). Лейкоцитоз возрастал в следующем порядке: нет выявленных мутаций или только *DNMT3A/TET2/IDH1/2* → только *NPM1/FLT3/CEBPA* → *DNMT3A/TET2/IDH1/2* плюс *NPM1/FLT3/CEBPA* (см. рис. 1). Отношение пациентов со зрелым ИФ (CD34⁺CD117⁺) опухолевых клеток к пациентам с незрелым ИФ (CD34⁺CD117⁻) возрастало в том же порядке (см. рис. 2). Таким образом, зрелый иммунофенотип был статистически значимо ассоциирован с наличием мутаций *NPM1/FLT3/CEBPA*



Рис. 2

($p < 0,001$). Напротив, *t(8;21)* и *inv(16)* были ассоциированы с незрелым ИФ (CD34⁺CD117⁻) ($p < 0,001$). Значения лейкоцитоза между группами с разным ИФ статистически достоверно не различались, кроме группы № 1 (CD34⁺CD117⁻CD13⁺CD33⁺MPO⁻) и № 6 с миеломоноцитарным ИФ. В последней наблюдались достоверно более высокие значения лейкоцитов ($p = 0,0045$) — см. рис. 3.

Заклучение. Генетический профиль при ОМЛ статистически значимо ассоциирован с количеством лейкоцитов в дебюте заболевания. Мы продемонстрировали связь накопления мутационных событий и нарастания лейкоцитоза при ОМЛ. ОМЛ с драйверными, то есть более поздними онкогенными мутациями (*NPM1/FLT3/CEBPA*) ассоциирован с более зрелым иммунофенотипом опухолевого клона (CD34⁺CD117⁺) и высоким лейкоцитозом.

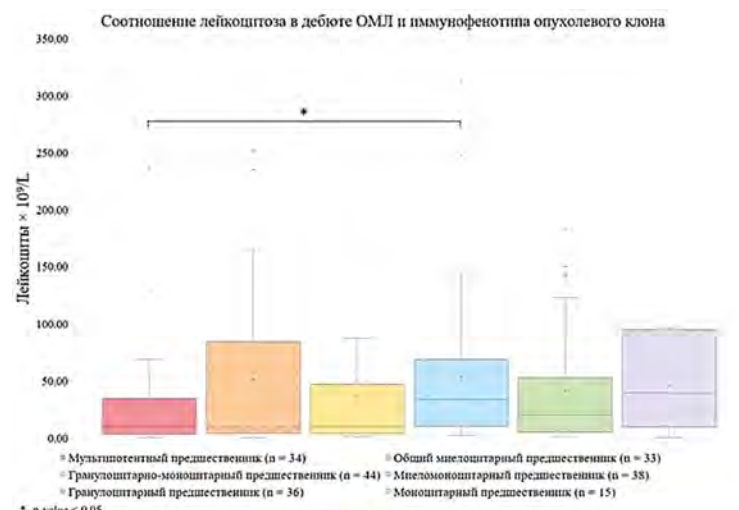


Рис. 3

Пирогова О. В.¹, Кудяшева О. В.¹, Черноус М. В.¹, Городнова М. А.¹, Ламден Д. К.¹, Новицкая К. А.¹, Смирнова А. Г.¹, Яковлева А. В.², Ионин В. А.², Ананьин А. М.², Моисеев И. С.¹, Кулагин А. Д.¹

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ AL-АМИЛОИДОЗЕ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

Введение. Клинические особенности и прогноз при системном AL-амилоидозе с поражением сердца недостаточно изучены и требуют мультидисциплинарного подхода.

Цель работы. Проанализировать проявления сердечного AL-амилоидоза, оценить факторы, влияющие на прогноз и результаты выживаемости.

Материалы и методы. В анализ включены 123 пациента с системным AL-амилоидозом и поражением сердца, наблюдавшиеся в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2004–2023 гг.

Результаты и обсуждение. Поражение сердца I, II, IIIа и IIIб стадии установлено у 13,8%, 50,4%, 17,9% и 17,9% пациентов соответственно. Хроническая сердечная недостаточность развилась у 65,9%, тяжелой степени — у 25,4%. Большинство (90,2%) пациентов, несмотря на наличие ХСН, имели сохранную фракцию выброса левого желудочка (ФВ) (>40%), среднее значение составило 59,6% (33–78). Индекс ударного объема левого желудочка (ИУО) был ниже нормы (<41 мл/м²) у 92,7% пациентов, среднее значение составило 26,1 мл/м² (8,3–49,5). Снижение ИУО было связано со стадией поражения сердца: 30,9, 26,8, 24,8 и 21,4 мл/м² для стадий I, II, IIIа и IIIб соответственно ($p = 0,006$). Общий глобальный стрейн (ОГС) был повышен >20% у 94,6% пациентов, среднее значение ОГС составило -13,8% (от -34,8 до -4,4) и ухудшался с увеличением стадии поражения сердца со средними значениями -17,8, -14,6, -13,1 и -9,6% для стадий I, II, IIIа и IIIб соответственно ($p = 0,007$). Фибрилляция предсердий была зафиксирована у 23%, наджелудочковая тахикардия — у 31,9%, наджелудочковые экстрасистолы — у 39,7% пациентов. Желудочковая экстрасистолия наблюдалась у 73,7%, желудочковая тахикардия — у 13,2%

пациентов. Синоатриальная блокада зарегистрирована у 6,6%, атрио-вентрикулярная блокада — у 19,8% пациентов. Синкопальные состояния возникли у 12,3% пациентов. Искусственный водитель ритма (ИВР) был установлен 8 пациентам. Необходимость установки ИВР коррелировала с тяжестью поражения сердца ($p = 0,003$). Частота тромбозоболоческих осложнений составила 13%: инфаркт миокарда — 11,4%, острое нарушение мозгового кровообращения — 5,7%. Тромбы в предсердиях выявлены у 2 пациентов (1,6%). Кумулятивная частота достижения гематологического ответа в течение 2 лет составила 56,96% и не зависела от стадии поражения сердца ($p > 0,05$). Двухлетняя частота достижения кардиального ответа составила 39,1%. До развития гематологического и кардиального ответа погибли 26,5% и 29,9% пациентов, соответственно. Общая выживаемость в течение 5 лет составила 62,6%, выживаемость без гематологического прогрессирования и ухудшения по основным органам — 39,3%. В регрессионном анализе Кокса подтверждены 3 независимых предиктора неблагоприятного исхода: уровень NT-proBNP ≥ 2500 пг/мл (ОР 3,231, 95% ДИ 1,455–7,144, $p = 0,004$), ИУО <25 (ОР 2,312, 95% ДИ 1,159–4,611, $p = 0,0174$), синкопе в анамнезе (ОР 2,883, 95% ДИ 1,19–6,986, $p = 0,0191$). Достижение гематологического ответа на терапию являлось фактором лучшего прогноза (ОР 0,073, 95% ДИ 0,033–0,162, $p < 0,0001$).

Заклучение. Всесторонняя оценка поражения сердца при AL-амилоидозе в дебюте заболевания, адекватная кардиальная терапия могут снизить риск ранней летальности вследствие сердечных причин, а значит увеличить шанс достижения гематологического ответа и выживаемости.

Пирогова О. В.¹, Кудяшева О. В.¹, Черноус М. В.¹, Толстова С. В.¹, Новицкая К. А.¹, Саганова Е. С.², Сиповский В. Г.²,
Добронравов В. А.², Моисеев И. С.¹, Кулагин А. Д.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИЕЙ РЕНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, ²Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

Введение. Моноклональная гаммапатия ренального значения (МГРЗ) относится к группе плазмоклеточных дискразий, характеризующихся пролиферацией патологического клона плазматических или В-клеток, продуцирующих моноклональные иммуноглобулины, вызывающие прямое или опосредованное повреждение почек.

Цель работы. Проанализировать ответ на терапию и выживаемость у пациентов с МГРЗ.

Материалы и методы. В исследование включено 43 пациента с МГРЗ. Диагноз подтвержден наличием парапротеина в сыворотке крови и/или моче и патологического клона. Повреждение почек, связанное с выработкой моноклонального иммуноглобулина подтверждено гистологически, посредством биопсии почки. Всем пациентам проводилась антиклоновая терапия. Оценка гематологического (ГО) и почечного ответов (ОО) проводилась в соответствии с рекомендациями 2012 года. Анализ выживаемости выполнен методом Каплан — Мейера, кумулятивная частота ответов на терапию и рецидивов выполнена методом оценки конкурирующих рисков.

Результаты и обсуждение. Характеристика пациентов представлена в таблице. Медиана возраста пациентов составила — 56,9 (36–80) лет. I стадия установлена у 6 (14%), II — 22 (51%), III — 15 (35%) пациентов. Медиана суточной протеинурии составила 7,2 г/сут (0,51–44). Медиана СКФ 45 мл/мин/1,73 м² (3–105). Острое повреждение почек (ОПП) зарегистрировано у 11 (26%) пациентов, 2 (5%) из которых потребовалось проведение программного гемодиализа. Кумулятивная частота достижения гематологического ответа (ГО) в течение 2 лет составила 87%, медиана времени достижения ГО — 6 (4,1–7,8) мес., кумулятивная частота достижения почечного ответа в течение 5 лет — 72,7%, медиана времени достижения 18 (3,3–32,6) мес. Развитие ОПП статистически значимо снижало частоту и быстроту достижения почечного ответа (44,4% против 83,3%, медиана времени достижения не достигнута против 11 мес., для ОПП и без ОПП, соответственно). Медиана наблюдения за пациентами составила 49,6 (3,9–170,3) мес. Общая выживаемость (ОВ) в течение 5 лет составила 81,4%. Достижение ГО ассоциировалось с улучшением ОВ (90% против 44%, $p<0,001$ для пациентов достигших ГО и не достигших ГО соответственно). Статистически значимого влияния на ОВ не оказали возраст, тип парапротеина, наличие нефротического синдрома,

программный гемодиализ, острое повреждение почек. Выживаемость без гематологического прогрессирования и ухудшения функции почек (ВБП) в течение 5 лет составила 53,5%. Кумулятивная частота рецидивов/прогрессирования (гематологического и органного) составила 41%, и зависела от стадии поражения почек (64,3% против 31,6% против 16,6%, для III, II, I стадий, соответственно, $p=0,02$).

Заключение. Достижение гематологического ответа у пациентов с МГРЗ является основополагающим фактором, влияющим на общую выживаемость. Поздняя диагностика приводит к усугублению тяжести поражения почек, а также к развитию ОПП на уже имеющееся хроническое повреждение, что снижает вероятность развития почечного ответа и повышает риск прогрессирования.

Таблица. Характеристика пациентов (n=43)

Показатель	Число пациентов, n (%)
Пол	
Мужчины	25 (58)
Женщины	18 (42)
Тип парапротеина	
IgA	5 (11)
IgG	15 (35)
IgM	9 (21)
LC	14 (33)
Kappa	26 (63,4)
Lambda	15 (36,6)
Стадия поражения почек	
I	6 (14)
II	22 (51)
III	15 (35)
Нефротический синдром	34 (79)
Острое повреждение почек	11 (26)
Диализ	2 (5)
Медиана (диапазон) суточной протеинурии, г/сут	7,2 (0,51–44)
Медиана (диапазон) СКФ, мл/мин/1,73 м ²	45 (3–105)
Ауто — ТТСК	8 (18,6)
Терапия	
VCD	15 (35)
VD	15 (35)
Даратумумаб+	2 (5)
Ритуксимаб+	5 (13)
Иксазомиб+	1 (2)
Мелфалан, глюкокортикостероиды	4 (10)

Пискунова И. С., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Захарько Е. И., Атрошенко Е. А., Гармаш А. С., Двирных В. Н., Кохно А. В., Ликольд Е. Б.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ С АТИПИЧНЫМ ИММУНОФЕНОТИПОМ (CD23-)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Диагноз хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) верифицируется на основании выявления $\geq 5000/\text{мкл}$ моноклональных В-лимфоцитов, которые по данным иммунофенотипического исследования (ИФТ) экспрессируют антигены CD20low⁺ CD5⁺ CD23⁻ CD200⁻ CD43⁺ ROR1⁺ CD79b⁺ CD81⁺. Однако в ряде случаев при ХЛЛ выявляется атипичный иммунофенотип, наиболее часто CD5⁻ или CD23⁻. В таком случае необходимо провести дифференциальную диагностику с другими лимфомами. Антиген CD23 — трансмембранный гликопротеин, который играет важную роль в процессе злокачественной трансформации, является одним из значимых маркеров в диагностике ХЛЛ. В норме его экспрессия составляет менее 20%, при патологической трансформации клетки отмечается его высокая экспрессия. Атипичный ХЛЛ отличается от классического низкой/отсутствующей экспрессией CD23. Наиболее часто отсутствие экспрессии CD23 наблюдается при лимфоме из клеток мантии, в таком случае обнаружение диагностической транслокации t(11;14)/экспрессии циклина D1 в опухолевых клетках позволяет с уверенностью верифицировать диагноз. При атипичном ХЛЛ по данным литературы чаще выявляются трисомия 12, немутированный статус генов IGTV, экспрессия CD38.

Цель работы. Оценка клинических и молекулярно-генетических особенностей ХЛЛ с атипичным иммунофенотипом CD23⁻.

Материалы и методы. В клинко-диагностическом отделении «НМИЦ гематологии» в 2023 г. было выявлено 5 случаев ХЛЛ с атипичным иммунофенотипом — CD23⁻, при наличии экспрессии других маркеров, характерных для ХЛЛ. Для исключения лимфомы из клеток мантии всем пациентам проводили FISH исследование на t(11;14), гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования костного мозга, лимфатического узла (л/узла). Исследовали молекулярно-генетические факторы прогноза ХЛЛ: del(13q14), del(11q22), del(17p13)/TP53, трисомия 12, мутационный статус генов IGTV, стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ).

Результаты и обсуждение. ХЛЛ с атипичным иммунофенотипом выявлен у двух мужчин и трех женщин в возрасте от 41 до 78 лет (медиана — 69 лет). Диагноз подтвержден гистологическим и ИГХ исследованием костного мозга/биоптата л/узла. При СЦИ комплексные нарушения кариотипа выявлены у двух пациентов. По данным FISH исследования ни у одного из пациентов t(11;14) не обнаружена, у двух пациентов выявлена трисомия 12, у двух — del(17p13)/TP53. Мутационный статус генов IGTV определен у 4 пациентов: у троих выявлен немутированный вариант, у одного — мутированный (таблица). Показания для проведения специфической терапии имелись у одной пациентки с комплексным кариотипом (назначено лечение ибрутини-бом), четверым пациентам проводится динамическое наблюдение.

Заключение. процесс диагностики ХЛЛ при атипичном иммунофенотипе сложнее, чем при классическом варианте и требует применение расширенного гематологического обследования для исключения других лимфом. Терапевтические подходы при CD23⁺ ХЛЛ в настоящее время такие же, как и при классическом варианте. Необходимо дальнейшее изучение клинического значения атипичного иммунофенотипа CD23⁺ на большой выборке пациентов.

Пискунова И. С., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Пластинина Л. В., Данилина А. М., Зайцев Д. А., Троицкая В. В.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХЛЛ) В АСПЕКТЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЙ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Телемедицина — новое направление в медицине, объединяющее использование информационных систем для удаленных консультаций уровня «врач-врач», задачей которого является обмен медицинскими данными для получения рекомендаций экспертного уровня. ХЛЛ — это распространенное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются зрелые клональные лимфоциты. В последние годы ХЛЛ стал одним из наиболее изученных и обсуждаемых нозологий в гематологии. Терапевтическая стратегия претерпела значительные изменения с открытием молекулярно-генетических механизмов заболевания и внедрением новых таргетных препаратов. Однако в ряде случаев сложности в диагностике и назначении лечения, в т.ч. осложнений заболевания, нетипичных очагов поражения требуют коллегиального обсуждения. В такой ситуации телемедицина служит быстрым и эффективным каналом коммуникации.

Цель работы. Оценить количество, структуру и востребованность телемедицинских консультаций (ТМК) при ХЛЛ.

Материалы и методы. Проведен анализ различных параметров ТМК за период с 2019 года по август 2023 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты и обсуждение. За 4 года 8 месяцев проведено 515 ТМК по поводу больных ХЛЛ, что составляет 4,9% от всех нозологий. Из них плановые ТМК составили 96%, неотложные — 4%. Наибольшее число запросов поступило с целью уточнения тактики лечения (96%), реже ТМК проводились для уточнения диагноза (11,1%), госпитализации (9,3%), пересмотра гистологических и иммуногистохимических препаратов (1,4%), консультации КТ/МРТ снимков (0,4%). По результатам ТМК была изменена/уточнена схема лечения у 295 (57,3%) пациентов, из них в 40% случаях была назначена таргетная терапия. Дообследование рекомендовано в 222 (43,1%) случаях: выполнение молекулярно-генетических исследований

Таблица. Характеристика пациентов с атипичным иммунофенотипом (CD23⁺)

№	Лейкоциты x10 ⁹ /л	Экспрессия CD23 (%)	FISH (к/м)	СЦИ	IGHV
1	225	2,2	трисомия 12	комплексный кариотип	не мутирован
2	38	0,1	del 17p13	-	мутирован
3	80	3,8	трисомия 12	47,XY,+12,der(14)[1]/46,XY[29]	не мутирован
4	40	0,1	норма	комплексный кариотип	не мутирован
5	85	13,9	del 17p13	-	-

факторов прогноза (del17p13, мутация гена TP53, мутационный статус генов IGHV), а также пересмотр гистологических и ИГХ препаратов. Запросы по пациентам с ХЛЛ поступали в 80,6% случаев из многопрофильных медицинских организаций различных субъектов РФ, в 18,1% случаев из онкодиспансеров/онкоцентров, в 1,4% случаев из других федеральных центров. Наибольшее число ТМК проведено с медицинскими организациями Алтайского края (57), Республики Бурятия (35), Челябинской области (27), Владимирской и Смоленской областей (по 26). С медицинскими организациями 19 субъектов РФ ТМК по поводу больных ХЛЛ не проводились (Республика Северная Осетия, Саратовская область, Астраханская область и др.). Востребованность в ТМК при ХЛЛ по федеральным округам представлена в таблице.

Заключение. Отмечается повышение актуальности и востребованности ТМК по ХЛЛ в различных субъектах РФ. Востребованность в ТМК при ХЛЛ неоднородна в различных регионах РФ. Отмечается высокая частота назначений таргетной терапии при ХЛЛ в результате ТМК.

Таблица. Востребованность в ТМК при ХЛЛ в различных федеральных округах РФ за период 2019 — август 2023 гг.

№	Федеральный округ РФ	Число ТМК по ХЛЛ, ед.	Доля ТМК по ХЛЛ, %
1	Центральный ФО	138	26,8%
2	Сибирский ФО	105	20,4%
3	Приволжский ФО	76	14,8%
4	Уральский ФО	61	11,8%
5	Дальневосточный ФО	53	10,3%
6	Южный ФО	35	6,8%
7	Северо-Кавказский ФО	32	6,2%
8	Северо-Западный ФО	12	2,3%
9	Другие регионы	3	0,6%

Плиева И. И., Фидарова З. Т., Бессмертный Д. К., Лучкин А. В., Дроков М. Ю., Абрамова А. В., Булгаков А. В., Троицкая В. В., Михайлова Е. А., Паровичникова Е. Н.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «НИЗКИХ ДОЗ» ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФОСФАМИДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК БОЛЬНЫМ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при наличии HLA-идентичного родственного донора остается терапией выбора у молодых больных с тяжелой формой апластической анемии (тАА). Однако при наличии тяжелых инфекционных осложнений в дебюте заболевания или в случае рефрактерной АА, при отсутствии HLA-идентичного родственного донора, в условиях лимита времени целесообразно рассматривать проведение гаплоидентичной ТГСК. Нередко состояние больного на момент выполнения трансплантации не представляет возможным введение в дальнейшем полных доз посттрансплантационного циклофосфамида (ПТ-ЦФ), в связи с чем в настоящее время в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России применяется ПТ-ЦФ в низких дозах (25 мг/кг вместо 50 мг/кг/сут) [Xiaodi Ma et al. Front Immunol. 2023].

Цель работы. Проанализировать опыт применения «низких доз (25 мг/кг)» ПТ-ЦФ при трансплантации от HLA-идентичного или гаплоидентичного родственного донора больным АА.

Материалы и методы. В отделении ХТ гемобластозов и ДК с блоком ТКМ и ТГСК НМИЦ гематологии с 2020 по 2023 г. было проведено 4 алло-ТГСК от гаплоидентичного и 1 алло-ТГСК от HLA-идентичного доноров больным тАА и сверхтяжелой АА (стАА) с применением схемы профилактики РТПХ с введением ПТ-ЦФ в дозе 25 мг/кг в +3, +4 дни. Характеристика больных представлена в таблице 1. Все больные были на разных этапах течения болезни: *de novo* АА, рецидив АА и рефрактерная АА.

Результаты и обсуждение. Трое больных живы на момент анализа, один из которых (№ 5) находится на ранних сроках после аллогенной ТГСК. С целью укорочения периода нейтропении

всем больным вводился гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) в посттрансплантационном периоде. Двое больных (№ 3, 4) погибли в результате прогрессии инфекционных осложнений: на фоне гипофункции трансплантата (№ 3) и до момента приживления (№ 4). У больного (№ 3) отмечалось развитие острой РТПХ с поражением печени, однако не исключалось

токсическое воздействие вводимых антибиотических препаратов, инфекционных поражений. Остальные больные без проявлений РТПХ.
Заключение. Введение «низких доз» ПТ-ЦФ может быть применимо без изменения риска развития РТПХ у больных АА после алло-ТГСК на любом этапе лечения.

Таблица. Характеристика больных

№ больного	Диагноз	Возраст на момент ТГСК	Время от установления диагноза до проведения ТГСК	ИСТ	Характеристика донора	Режим кондиционирования	Схема профилактики РТПХ	Осложнения на момент ТГСК	Время восстановления нейтрофилов более 500 кл/мкл	РТПХ	Состояние на момент анализа
№1	de novo тАА	18	1,5 мес	нет	Мать, 40 лет	кАТГ/Флу/Трео, с +5 дня Г-КСФ	РiCy+ CSA+ MMF30	Мукормикоз пазух носа	28 дней	-	+ 16 мес, ПР
№2	Рефрактерная тАА	21	9 мес	hATG, CSA	Мать, 46 лет	кАТГ/Флу/Трео, с +5 дня Г-КСФ	РiCy+ CSA+ MMF30	Пневмония, ИАЛ, парапроктит	15 дней	-	+ 4 мес, ПР
№3	Рецидив тАА	24	72 мес	3 курса hATG, CSA	Мать, 43 года	Флу/Трео, с +20 дня Г-КСФ	РiCy+ CSA+ MMF30	Пневмония, ОДН, сепсис (<i>Fusarium spp.</i>)	16 дней	Острая РТПХ с поражением печени	Гипофункция трансплантата, +4 месяца, смерть от инфекционных осложнений
№4	de novo стАА	29	3,5 мес	hATG, CSA	Гапло-идентичный брат, 42 года	Флу/Трео, с +5 дня Г-КСФ	РiCy+ CSA+ MMF30	ИАЛ, двусторонняя пневмония, клостридальный колит, острая анальная трещина, сепсис, септический шок, ПОН	-	-	Смерть на +8 день от инфекционных осложнений, полиорганной недостаточности
№5	de novo стАА	29	2 мес	нет	HLA-идентичный брат, 32 года	кАТГ/Флу/Трео, с +5 дня Г-КСФ	РiCy+ CSA+ MMF30	ОГС, полирезистентный сепсис (<i>A.baumannii</i>), очаговое поражение легких, печени, селезенки смешанной этиологии, некротическая энтеропатия, ПОН	17 дней	-	+21 день, сохраняются инфекционные осложнения

ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
РТПХ — острая реакция «трансплантат против хозяина»
тАА — тяжелая апластическая анемия
стАА — сверхтяжелая апластическая анемия
ИСТ — иммуносупрессивная терапия
кАТГ — кроличий антиглобулиновый глобулин
Флу — флуорабин
Трео — тресульфат

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
РiCy — посттрансплантационный циклофосфамид
CSA — циклоспорин А
MMF30 — микофенолата мофетил в суточной дозе 30 мг/кг
ОДН — острая дыхательная недостаточность
ИАЛ — инвазивный аспергиллез легких
ОГС — острый гепатит С
ПОН — полиорганная недостаточность

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

СПЕКТР МУТАЦИЙ ГЕНА *MYH9* В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является наиболее распространенной причиной тромбоцитопении. Однако до установления такого диагноза следует исключить другие возможные причины тромбоцитопении, например, наследственные нарушения тромбопоэза, среди которых с повышенной частотой (1:25000) встречаются MYH9-ассоциированные заболевания (в частности, аномалия Мэя — Хегглина). Дифференциация MYH9-ассоциированных заболеваний и ИТП сложна, а неправильный диагноз приводит к неэффективному или даже ухудшающему состоянию пациента лечению. MYH9-ассоциированные заболевания характеризуются макротромбоцитопенией, тельцами Деле и агрегатами белка MYH9 в цитоплазме нейтрофилов, наблюдающимися с рождения. У большинства больных в течение жизни развиваются одно или несколько дополнительных проявлений, включая нейросенсорную тугоухость, заболевания почек, катаракту или повышение активности печеночных ферментов. MYH9-ассоциированные заболевания возникают в результате мутаций в гене *MYH9*, имеют аутосомно-доминантное наследование (35% случаев *de novo*).

Цель работы. Целью данной работы было описание спектра мутаций гена *MYH9* в российской популяции.

Материалы и методы. Данная работа является частью нашего исследования, посвященного наследственным тромбоцитопатиям среди населения России. Мы провели молекулярно-генетический анализ для пациентов, поступивших с подозрением на наследственное нарушение тромбопоэза, имеющих тромбоцитопению с детства и/или

семейный анамнез, аномалии тромбоцитов для исключения ИТП. Для шести из семи неродственных пациентов проверка наличия MYH9-ассоциированного заболевания проводилась секвенированием по Сэнгеру, у одного пациента мутация MYH9 была обнаружена с использованием таргетной NGS-панели.

Результаты и обсуждение. У семи неродственных пациентов 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. Мутации, выявленные у российских пациентов с MYH9-ассоциированными заболеваниями, идентичны наиболее распространенным в мировой популяции. Известно, что p.Arg702His приводит к наиболее тяжелому фенотипу, проявляющемуся по-разному (тяжелая тромбоцитопения, нефропатия, потеря слуха). У единственного пациента в нашей выборке с этим вариантом также наблюдалась потеря слуха. Вариант p.Arg1165Cys также связан с высоким риском потери слуха в возрасте до 60 лет, а p.Glu1841Lys обычно не приводит к негематологическим проявлениям. В нашей выборке у пациентов с этими двумя вариантами наблюдалась только макротромбоцитопения.

Заключение. MYH9-ассоциированные заболевания являются частой причиной тромбоцитопении, поэтому важно дифференцировать их от ИТП для назначения соответствующей терапии. Генетическое тестирование позволяет провести такую дифференциацию и оценить необходимость привлечения медицинских специалистов по сопутствующим патологиям.

Покровская О. С., Кузьмина Л. А., Конова З. В., Васильева В. А., Довыденко М. В., Королева О. М., Меликян А. Л., Рисинская Н. В., Гальцева И. В., Паровичникова Е. Н.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОФИБРОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Даже в эру ингибиторов JAK2 трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток является единственным

методом терапии миелофиброза (МФ), позволяющим добиться полного излечения.

Цель работы. Целью работы была оценка эффективности алло-ТГСК при МФ.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2017 по 2023 годы выполнено 19 алло-ТГСК 15 пациентам с МФ. Среди 15 пациентов было 9 мужчин и 6 женщин, медиана возраста составила 44 года (от 23 до 63). У 14 был диагностирован первичный МФ, у 1 пациента — в исходе эссенциальной тромбоцитемии. Длительность заболевания до алло-ТГСК составила от 4 до 197 мес (мед. 24). Согласно DIPSS+, у 53,4% пациентов определялся высокий риск, у 26,6% — промежуточный-2 и у 20% — промежуточный — 1. У 8 пациентов выявлялась мутация *JAK2 V617F*, у 2 — *MPL*, у 4 — *CALR*, и в 1 случае была тройная негативность (*ASXL+*). 86,7% пациентов до алло-ТГСК проводилась терапия руксолитинибом длительностью от 3 до 27 мес. (мед. 6). 10 пациентам первая трансплантация была выполнена от родственного или неродственного полностью совместимого донора, 4 от неродственного несовместимого донора (9/10) и 1 — от гаплоидентичного донора. В качестве источника ГСК в 66,7% случаев использовались мобилизованные ГСК периферической крови, в 33,3% случаев — костный мозг. Всем пациентам проводилось предтрансплантационное кондиционирование в режиме пониженной интенсивности. С целью профилактики РТПХ 46,7% пациентов получили схему АТГ+CSA+mtx+/-MMF, также 46,7% — ПТ ЦФ+CSA+MMF и в 1 случае использовалась α Т-клеточная/CD19-деплеция.

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения 38 мес. (от 1 до 60) живы 11 пациентов (73,3%). У 11 из 15 пациентов

констатировано приживление трансплантата. У 4 пациентов развилась первичная несостоятельность, из них 1 восстановился на +54 день хозяйским кроветворением. Гипофункция трансплантата отмечена у 2 пациентов. Повторные трансплантации выполнены 4 пациентам (3 в связи с первичной несостоятельностью и 1 пациенту из-за нарастающего смешанного кроветворения). Рецидивы заболевания не зафиксированы. Причиной смерти у всех пациентов были инфекционные осложнения (у 2 на фоне стероид-рефрактерной оРТПХ 3–4 ст, в 1 случае пациент погиб до восстановления кроветворения после 2-ой алло-ТГСК и еще 1 на фоне посттрансплантационного ЛПЗ). При оценке динамики химеризма после алло-ТГСК отмечена длительная персистенция смешанного кроветворения. Лишь у 36% пациентов на +30 день определялось 95–100% донорского кроветворения, у 14% донорское кроветворение отсутствовало и у 50% было смешанное кроветворение, что потребовало модификации или отмены иммуносупрессивной терапии, а также трансфузий лимфоцитов донора. Только к +180 дню после алло-ТГСК у 89% пациентов восстановилось донорское кроветворение.

Заключение. ОВ после алло-ТГСК составила 72% при медиане наблюдения 36 мес, все события зафиксированы в течение первого года после алло-ТГСК. Отмечена длительная персистенция хозяйского кроветворения. Благодаря своевременной модификации и деэскалации иммуносупрессивной терапии, проведению трансфузий лимфоцитов донора восстановление донорского кроветворения констатируется у большинства пациентов к +180 дню.

Поспелова Т. И.¹, Войтко М. С.¹, Нечунаева И. Н.², Воронцова Е. В.³, Шебуняева Я. Ю.³

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», ²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», ³ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) — новообразование лимфатической системы, развивающееся как локальная трансформация клеток В-клеточной природы, приводящая к появлению многоядерных клеток Березовского — Рид — Штернберга. Заболевание является относительно редкой патологией, тем не менее в возрастной категории 20–30 лет ЛХ считается одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей, что обуславливает высокую социальную значимость данного заболевания.

Цель работы. Оценить общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) в Новосибирске в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включено 408 пациентов с кЛХ, наблюдавшихся и получавших лечение в гематологическом отделении ГБУЗ НСО ГКБ № 2 и ГБУЗ ГНОКБ г. Новосибирска с января 2008 г. по декабрь 2021 г. Медиана возраста пациентов составила 33 года (диапазон 26–44 года). Женщин было 223 (54,7%), мужчин — 185 (45,3%). Преобладали больные с III (n=103; 25,2%) и IV (n=120; 29,4%) стадиями кЛХ, II стадия установлена у 185 (45,4%) пациентов. Согласно критериям GHSG выделены группы пациентов с ранними стадиями и благоприятным прогнозом (n=88; 21,6%), ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом (n=74; 18,2%) и распространенными стадиями ЛХ (n=246; 60,2%). Лечение по программе ABVD получали 132 (32,3%) больных, ABVD с эскалацией до BEACOPP — 47 (11,5%). Терапия по протоколам BEACOPP проводилась у 229 (56,2%) пациентов. Последующая лучевая терапия (ЛТ) назначалась 202 (49,5%) больным. В проведении второй линии терапии нуждалось 89 (21,8%) пациентов с рецидивами

и резистентным течением кЛХ. Для статистической обработки результатов использовалась программа Statistica 13.0.

Результаты и обсуждение. 10-летняя ВБП у пациентов со II стадией составила 87%, в то время как у пациентов с III–IV стадией — только 69% (p=0,002). 10-летняя ОВ у пациентов с локальными стадиями составила 91%, а у пациентов с генерализованными стадиями — 79% (p=0,0006). 10-летняя ОВ у пациентов моложе 45 лет была 88%, а у пациентов старше 45 лет — 69%. 10-летняя ВБП у больных моложе 45 лет составила 84%, старшей возрастной группы — 60% (p=0,001). При оценке эффективности консолидирующей ЛТ показатели ОВ оказались статистически значимо выше в группе пациентов, получавших комбинированную химиолучевую терапию (p=0,0006). Так, 3-, 5- и 10-летние ОВ больных кЛХ, получавших ЛТ после этапа противоопухолевого лечения, оказались равными 98,9, 96,1 и 95,1%, тогда как у пациентов без ЛТ в анамнезе эти показатели составили 93,2, 86,4 и 80,1% соответственно. Анализ ВБП в данной группе больных показал, что 3- и 5-летняя ВБП были равны 93 и 88%, 10-летняя — 81%. Аналогичные показатели у больных без ЛТ в анамнезе составили 92, 85 и 73%.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высоких показателях долгосрочной выживаемости больных кЛХ и вполне сопоставимы с данными других исследовательских групп. Тем не менее необходимо продолжать дальнейший научный поиск с целью разработки оптимальных риск-адаптированных программ противоопухолевой терапии кЛХ и определения дальнейших перспектив улучшения результатов лечения.

Поспелова Т. И.¹, Агеева Т. А.¹, Солдатов Г. С.¹, Войтко М. С.¹, Шебуняева Я. Ю.²

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»

Введение. Неоспоримой проблемой современной гематологии является возникновение гепатотоксичности. По данным ряда авторов частота развития токсического поражения печени на фоне программной полихимиотерапии (ПХТ) составляет от 14,3% до 100%. К основным причинам поражения печени относят токсическое воздействие химиолучевой

терапии, метаплазию органа опухолевыми клетками, нарушение метаболизма и явления интоксикации, патогенетически обусловленные течением гемобластоza и его инфекционных осложнений. Развитие лекарственного поражения печени зачастую препятствует проведению в полном объеме противоопухолевой терапии, а также влияет на прогноз заболевания.

Цель работы. Определить клинические, лабораторные и морфологические признаки, характеризующие поражение печени при гемобластозах.

Материалы и методы. В одномоментное исследование включено 248 больных гемобластозами — лимфомой Ходжкина (ЛХ), неходжкинскими злокачественными лимфомами (НХЛ), острыми лейкозами. Пациенты обследованы в период ремиссии, продолжительность которой, в среднем, составила $24 \pm 5,1$ мес. Все больные получили стандартную ПХТ, а больные ЛХ и НХЛ — комбинированную химиолучевую терапию. У 6,2% больных при проведении ПХТ использовали гемотрансфузии. Степень выраженности гепатотоксических проявлений оценивали с помощью биохимического анализа крови, УЗИ органов брюшной полости (ОБП), ПЭТ-КТ и гистологического исследования биоптатов печени.

Результаты и обсуждение. Длительная цитостатическая терапия, в среднем, у 65% больных дает центрлобулярный стеатоз с умеренным повышением аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, у 43,5% — синдром холестаза. У 22% больных отмечено повышение уровней трансаминаз, что расценено как синдром цитолиза. Степень выраженности этих изменений была минимальной. При проведении больным УЗИ ОБП у 22% обследуемых диагностирована гепатомегалия, а у 55,2% — диффузные изменения в печени. При оценке

печеночного кровотока с помощью доплерографического исследования гепатопортальной системы выявлено расширение печеночных вен у 31,6% больных, признаки портальной гипертензии — у 23,7%. Снижение линейной и объемной скоростей в воротной вене зарегистрировано у 28,9% и 51,3% соответственно. У всех больных выявлен хронический гепатит минимальной (21,4%), слабовыраженной (59,5%) и умеренно выраженной (19,1%) степени активности, с фиброзом I–III степени. У 18,4% больных отмечена трансформация в цирроз печени. При гистологическом исследовании биоптатов печени больных гемобластозами регистрировалось умеренно нарушенное балочное строение в результате дистрофических изменений гепатоцитов. Дистрофические процессы были представлены преимущественно гидропической и баллонной дистрофией гепатоцитов, моноцеллюлярным некрозом, воспалительной инфильтрацией из лимфоцитов, гистиоцитов с примесью плазматических клеток, нейтрофилов и эозинофилов, инфильтрация имела место преимущественно в портальных трактах.

Заключение. У большинства больных гемобластозами отмечено значительное нарушение функционально-морфологического состояния печени. Особенности поражения печени в данной группе пациентов являются выраженные морфологические изменения при минимальных биохимических и неяркой клинической картине.

Поспелова Т. И.¹, Лямкина А. С.¹, Борковская А. А.², Колесникова М. А.², Дараган Е. В.³, Нечунаева И. Н.², Воронцова Е. В.³, Обгольц Ю. Н.², Мельниченко Е. В.²

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ХМЛ В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ РЕГИОНЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский Государственный медицинский университет» Минздрава России, ²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска,

³ГБУЗ НСО «Новосибирская государственная областная клиническая больница»

Введение. В настоящее время в гематологии удалось добиться значимых результатов терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ), но в реальной клинической практике в регионах остается много проблем, которые приводят к ухудшению результатов терапии: недостаточная приверженность больных к лечению, отсутствие должного контроля со стороны врачей первичного амбулаторного звена за приемом лекарственных препаратов и побочными эффектами терапии.

Цель работы. Сравнить результаты терапии ХМЛ в г. Новосибирске и районах Новосибирской области (НСО).

Материалы и методы. Проанализирована заболеваемость, распространенность ХМЛ и результаты терапии у 149 больных из г. Новосибирска и 84 из НСО, сравнимых по полу, возрасту, фазам заболевания и группам риска ХМЛ, получавших таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) 1–3 линий 12 мес. и более. Оценены 5-летняя, 10-летняя общая выживаемость (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ).

Результаты и обсуждение. Заболеваемость ХМЛ с 2006 г. по 2021 г. составила 0,67:100 тыс. населения в год в Новосибирске и 0,68:100 тыс. населения в год в НСО, уровень заболеваемости за 15 лет вырос в 3 раза, что связано с улучшением диагностики ХМЛ в регионе. Распространенность ХМЛ в Новосибирске за последние 15 лет выросла с 3,43 до 9,44 случаев на 100 тыс. населения (в 2,74 раза), в НСО — с 1,84 до 7,2: на 100 тыс. (в 3,91 раза), что связано с улучшением результатов терапии гемобластоза. Результаты терапии ИТК 1 линии (иматинибом) в городе и области достоверно не отличались (ПГО 91,9%:91,6%; ПЦО 68,4%:60,7% и БМО 58,4%:52,4%

соответственно). Однако итоговые результаты терапии всех трех линий ИТК достоверно выше в городе, чем в области (ПГО 91,9%:91,7%; но ПЦО 81,9%:65,5% ($p=0,002$); БМО 70,5%:55,9% ($p=0,026$); ГМО 50,3%:27,4% ($p=0,0007$); неудача терапии 18,1%:34,5% ($p=0,026$) соответственно). Медиана ОВ не достигнута, 5-летняя ОВ составила в Новосибирске и в области 96,9%:91,4%, расчетная 10-летняя ОВ — 89,4%:82,2% соответственно. Медиана БСВ не достигнута, 5-летняя БСВ в городе составила 70,1%, в НСО — 54,5%, прогнозируемая 10-летняя БСВ в городе 64,4%, в НСО — 51,2%, $p=0,011$. При многофакторном анализе наиболее значимыми предикторами снижения ОВ больных ХМЛ явились: уровень баллов коморбидности (4–8 баллов/0–3 балла) (ОШ — 2,830, ДИ 95% 1,148 — 6,979, $p=0,024$) и достижение ПЦО/не достижение ПЦО (ОШ — 0,124, ДИ 95% 0,016 — 0,954, $p=0,045$). Наиболее значимыми предикторами вероятности достижения БМО явились: наличие группы нежелательных явлений, снижающих приверженность больных к терапии (выраженный диспепсический синдром после приема ИТК, боли в мышцах, суставах, судороги)/отсутствие нежелательных явлений (ОШ — 0,385, ДИ 95% 0,210–0,704, $p=0,002$) и приверженность/не приверженность больного к терапии (ОШ — 17,738, ДИ 95% 2,232–134,933, $p=0,005$).

Заключение. Выявлено снижение итоговой эффективности таргетной терапии трех линий ИТК при ХМЛ в Новосибирской области ввиду большой удаленности гематологической помощи (> 400–600 км), некомплаентности больных и несвоевременного перевода больных на ИТК 2–3 линий из-за недостаточного контроля за больными со стороны участковых терапевтов первичного амбулаторного звена.

Поспелова Т. И.¹, Березина О. В.¹, Нечунаева И. Н.¹, Ковынев И. Б.¹, Обгольц Ю. Н.², Колесникова М. А.², Борковская А. А.², Мишенин А. В.², Мельникова Т. В.², Бурундукова М. В.², Мельниченко Е. В.²

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В г. НОВОСИБИРСКЕ

¹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ГБУЗ НСО «ГКБ № 2», ²ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»

Введение. В терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) в последние десятилетия наблюдается изменение парадигмы лечения, что обусловлено появлением таргетной терапии. Однако доступность данных препаратов в различных регионах России ограничена и иммунохимиотерапия (ИХТ) остается основной опцией лечения у пациентов с ХЛЛ как в первой, так и последующих линиях терапии. В связи с этим представляет интерес региональный анализ подходов к терапии ХЛЛ.

Цель работы. Оценить результаты терапии больных ХЛЛ в Городском гематологическом центре г. Новосибирска (ГГЦ).

Материалы и методы. Проанализированы данные медицинской электронной базы пациентов с ХЛЛ, находящихся на диспансерном учете в ГГЦ г. Новосибирска с 2017 по 2023 г. Диагноз заболевания и оценка ответа на терапию устанавливались на основании международных критериев IWCLL. Расчет общей (ОВ) и бессобытийной

выживаемости произведен методом Каплан — Майера в группе больных, получивших лечение.

Результаты и обсуждение. В ГГЦ г. Новосибирска наблюдалось 519 человек с диагнозом ХЛЛ. Распределение по полу: мужчины — 48,6%, женщины — 51,4%. Медиана возраста на момент постановки диагноза — 68 лет (от 31 до 95 лет). Основную долю составляют пациенты старше 60 лет — 68,6%, а пациентов моложе 50 лет — 4,4%. ИХТ получили 253 (48,7%) больных. В I линии протоколы с флюдарабином (FCR, FCR-light) проведены 82 (32,4%) больным, курс RB получили 74 (29,3%) больных, другие протоколы ИХТ — 36 (14,2%) человек, у 61 (24,1%) больных была смена протоколов по разным причинам. 5-летняя ОВ пациентов, получивших I линию терапии, составила 82%, 5-летняя БСВ — 46%. Применение протоколов с флюдарабином позволило достичь общего ответа (ОО) у 72 (88%) больных, из них полных ремиссий (ПР) — 49,2%, 5-летняя ОВ составила 85%. На терапии по протоколу RB общий ответ получен у 63 (85%) пациентов, из них ПР — 41,7% человек, 5-летняя ОВ составила 61%. II линию терапии получили 99 человек, из них у 34% — ранний рецидив,

у 52% — поздний рецидив и у 14% человек отмечено рефрактерное течение заболевания. Во второй и последующих линиях терапии применялись протоколы ИХТ, а также таргетная терапия. Таргетные препараты (ибрутиниб, акалабрутиниб, венетоклакс) получили 45 человек, из них 41 (91%) больных имели рефрактерное/рецидивирующее течение заболевания. Медиана линий терапии до получения данных препаратов составила 3. Общий ответ пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением заболевания достигнут у 72% больных, из них полная ремиссия — у 21,8% пациентов, частичная ремиссия — у 49,2% человек.

Заключение. Подходы к лечению больных ХЛЛ в Городском гематологическом центре г. Новосибирска позволяют достигать достаточной общей эффективности терапии, у пациентов с рецидивами преобладают частичные ремиссии. Существует проблема своевременного назначения таргетных препаратов. Проведение подобного анализа необходимо для ведения актуального регистра больных ХЛЛ и эффективного планирования препаратов в рамках программы 14 ВЗН и таргетной терапии.

Поспелова Т. И.¹, Бабаева Т. Н.¹, Обгольц Ю. Н.², Сибицева В. Н.³

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России, ²ГБУЗ НСО «ГКБ № 2» (г. Новосибирск), ³ГБУЗ НСО «ГНОКБ» (г. Новосибирск)

Введение. Современная заместительная терапия и обеспеченность концентратами факторов свертывания позволяют пациентам эффективно предотвращать кровотечения, и предупреждать развитие патологии суставов. Однако, несмотря на успехи терапии, у многих больных не удается достичь среднегодового количества внутрисуставных кровотечений менее 2. Кроме того, необходимость пожизненного лечения препаратами с внутривенным механизмом введения и невозможность отказаться от терапии или сделать перерыв также приводит к снижению качества жизни и появлению ряда психологических проблем у пациентов. Понимание соотношения психоэмоционального и физического компонента в снижении качества жизни больных гемофилией является одним из условий разработки эффективных программ реабилитации.

Цель работы. Изучить качество жизни больных гемофилией, проживающих в Новосибирской области.

Материалы и методы. В анализ было включено 63 пациента с гемофилией А и В старше 18 лет. Средний возраст пациентов — 40,4±14,8 года. Контрольную группу составили 33 человека со средним возрастом 46,4±4,6 года, представляющие «здоровую» популяцию. Для оценки качества жизни использовался унифицированный международный опросник SF-36.

Результаты и обсуждение. На основании результатов опросника SF-36 у пациентов было выявлено снижение всех показателей качества жизни (КЖ) в сравнении с группой контроля, за исключением шкал социального функционирования (СФ) и психического здоровья (ПЗ): СФ — 73,39±21,08 балла в группе больных и 71,8±4,53 балла

в группе контроля, $p<0,0001$; ПЗ — 65,86±21,29 балла в группе больных и 59,5±3,41 балла в группе контроля, $p<0,0001$. При этом было выявлено существенное повышение показателей РЭФ (71,43±33,67 балла в группе больных и 53,7±7,17 балла в контрольной группе, $p<0,0001$), что, возможно, обусловлено недостаточно критичным отношением пациентов к заболеванию и невозможностью сравнивать состояние с периодом «до болезни». Существенное снижение показателей КЖ пациентов регистрировалось по шкалам физического функционирования (ФФ), физической боли (ФБ): ФФ — 58,93±24,32 балла в группе больных и 88,6±6,11 балла в группе контроля, $p<0,0001$; ФБ — 47,93±23,01 балла в группе больных и 67,8±4,41 балла в группе контроля, $p<0,0001$. Низкие значения у больных гемофилией были выявлены и по шкале ролевого физического функционирования (РФФ) — 53,57±43,95 балла в группе больных и 64,5±6,25 балла в группе контроля, $p<0,0001$. Также показатели КЖ у больных гемофилией по шкалам общего здоровья (ОЗ) и жизнеспособности (В) были достоверно ниже по сравнению с данными контрольной группы: ОЗ — 44,93±19,01 балла в группе больных и 56,7±3,11 балла в контрольной группе, $p<0,0001$; В — 51,79±24,88 балла в группе больных и 58,4±3,83 в контрольной группе, $p<0,0001$.

Заключение. Таким образом, выявлено снижение показателей качества жизни больных гемофилией в физической сфере по всем характеризующим ее шкалам (ФФ, РФФ, ФБ, ОЗ) и некоторое снижение показателей КЖ в психической сфере за счет шкалы В. Данные результаты свидетельствуют о необходимости, прежде всего, физической реабилитации пациентов и совершенствования подходов, направленных на сохранение здоровья опорно-двигательного аппарата.

Поспелова Т. И.¹, Лямкина А. С.¹, Скворцова Н. В.¹, Воронцова Е. В.²

ОЦЕНКА КОМОРБИДНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ С ПОМОЩЬЮ ИНДЕКСА М. CHARLSON (CCI)

¹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ²ГБУЗ НСО «Новосибирская государственная областная клиническая больница»

Введение. На течение гемобластоза, его исход, наличие осложнений терапии могут оказывать влияние сопутствующие заболевания и клинические синдромы. Влияние коморбидности на течение основного заболевания оценивают с помощью различных индексов, одним из которых является индекс М. Charlson.

Цель работы. Оценить влияние коморбидности на течение и прогноз терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ).

Материалы и методы. Проведена оценка влияния коморбидности на течение ХМЛ, выживаемость и прогноз у 233 больных с помощью индекса М. Charlson (подсчет баллов CCI), индекс разработан для оценки прогноза больных с длительными сроками наблюдения. Возраст больных варьировал от 18 до 91 года (медиана 58 лет [42;66]). Все больные разделены на 3 возрастные группы: группа 1 — больные

молодого и среднего возраста (от 18 до 59 лет); группа 2 — больные пожилого возраста (60–74 года); группа 3 — больные старческого возраста (75 и более лет).

Результаты и обсуждение. Коморбидность в целом по группе ($n=233$) составила 55,36%, медиана баллов CCI 2,0 [0,0;3,0] (0–8 баллов). Анализ выявил увеличение частоты тяжелых сопутствующих заболеваний с увеличением возраста пациентов. Медиана значения индекса CCI в группе 1 составила 1 балл [0,0;2,0] (0–4 баллов); в группе 2–3 балла [3,0;4,0] (3–6 баллов) и в группе 3–4 балла [5,0;5,0] (5–8 баллов) ($p<0,0001$). У больных групп 2 и 3, по сравнению с больными группы 1 ($p<0,001$) имелась достоверно большая частота застойной хронической сердечной недостаточности, ОНМК без осложнений и/или транзиторных ишемических атак (без гемиплегии), сахарного

диабета 2 типа без поражения и с поражением органов мишеней. Также в группе 2 встречалась деменция с хроническим когнитивным дефицитом ($p=0,0414$) и заболевания соединительной ткани ($p=0,0414$), по сравнению с больными группы 1. Достоверных различий между группами 2 и 3 не было. Вероятность 10-летней выживаемости в группе 1 составила 95,87% [90,15; 98,30] (53,0% — 98,3%), в группе 2 — 74,48% [53,39; 74,48] (2,25% — 90%) (достоверно меньше, чем в группе 1, $p<0,00001$). В группе 3 вероятность 10-летней выживаемости составила 21,36% [21,36; 21,36] (0% — 53%) (достоверно меньше, чем в группе 1 и 2, $p<0,001$). Частота летальности была связана с тяжестью исходной коморбидности (количеством баллов ССИ). В группе больных с 0–2 баллами ССИ (166 человек) умерли 10 человек (6,02%). При уровне баллов ССИ 3–4 (53 пациента) умерли 6 больных

(11,32%) и в группе больных, имеющих 5–8 баллов ССИ (16 человек), умерли 4 пациента (25% больных).

Заключение. В группе больных ХМЛ преобладают пациенты, имеющие какие-либо факторы коморбидности (более 65%). Отягощенность по сопутствующим заболеваниям возрастает у больных пожилого возраста. По мере нарастания индекса ССИ повышается летальность от 6,02% у больных с 0–2 баллами ССИ до 25% — с 5–8 баллами ССИ. Индекс М. Charlson может быть использован для раннего прогноза вероятности достижения стабильного глубокого молекулярного ответа (МО 4,0–5,0) и определения, кандидат ли пациент на ремиссию без лечения в будущем. Раннее определение индекса коморбидности позволяет спланировать персонализированную программу терапии для каждого конкретного пациента.

Поспелова Т. И.¹, Березина О. В.², Нечунаева И. Н.³, Воронцова Е. В.⁴, Обгольц Ю. Н.⁵, Колесникова М. А.⁵, Борковская А. А.⁵, Дараган Е. В.⁴, Сибирцева В. Н.⁴

ОПЫТ ТЕРАПИИ СЕЛЕКТИВНЫМ ИНГИБИТОРОМ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА АКАЛАБРУТИНИБОМ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ГБУЗ НСО «ГКБ № 2», ГБУЗ НСО «ГНОКБ», ²ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ³ГБУЗ НСО «ГКБ № 2», ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ⁴ГБУЗ НСО «ГНОКБ», ⁵ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»

Введение. Таргетная терапия широко используется в лечении лимфопролиферативных заболеваний. Наибольший опыт накоплен по применению первого ингибитора тирозинкиназы Брутона (ибТК) ибрутиниба. В 2020 г. в России для терапии хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов (ХЛЛ) и мантийноклеточной лимфомы (МКЛ) зарегистрирован селективный иБТК акалабрутиниб. В настоящее время накоплен региональный опыт использования акалабрутиниба в реальной клинической практике.

Цель работы. Проанализировать профиль пациентов, которые получали таргетную терапию акалабрутинибом в Новосибирской области (НСО), оценить результаты и переносимость лечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских данных 13 пациентов с ХЛЛ и МКЛ, которым была назначена терапия акалабрутинибом в НСО, среди них больных ХЛЛ — 9 человек (69%), МКЛ — 4 человека (31%). Медиана (Ме) возраста — 69 лет (от 51 до 85 лет).

Результаты и обсуждение. Терапия акалабрутинибом назначена 2 больным в I линии терапии, 11 пациентам с рефрактерным/рецидивирующим течением (р/р) заболевания (Ме линий терапии — 2). Немутированный статус генов IGTV определен у 5 пациентов с ХЛЛ, у 2 больных выявлена del17p13. В структуре сопутствующей патологии гипертоническую болезнь имели все больные, ИБС — 5 человек, сахарный диабет 2 типа — 5 пациентов, хронический вирусный гепатит — 1 больной, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП) — 1 человек. Терапия акалабрутинибом отменена у 2 больных 83 и 85 лет в связи с ухудшением течения сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ) по требованию пациентов (длительность лечения до 2 месяцев), у 1 больного — в связи со смертью (причина не установлена, длительность лечения — 3 мес.), у 1 пациента — в связи с прогрессией заболевания (длительность лечения — 2 мес.). Среди других нежелательных явлений преобладали инфекции (46%), нейтропения 2 степени (23%), геморрагический синдром 1 степени (15%). У 1 одного больного через 3 месяца от начала терапии акалабрутинибом выявлена злокачественная опухоль кишечника, что не повлияло на изменение тактики ведения ХЛЛ. У пациента с предшествующей ФП ухудшения течения заболевания не отмечено, эпизодов ФП у других пациентов не возникало. Прием акалабрутиниба продолжают 9 человек (69%): с ХЛЛ — 6 человек, с МКЛ — 3 пациента. У пациентов с ХЛЛ полная ремиссия достигнута у 1 больного (длительность лечения 30 мес.), частичная ремиссия (ЧР) — у 3 больных (длительность лечения у 2 пациентов составила 20 мес., у 1 пациента — 10 мес.), стабилизация отмечена у 2 человек (длительность лечения 12 и 5 мес.). У пациентов с МКЛ у 2 больных достигнута ЧР (длительность лечения 7 и 8 мес.), у 1 пациента стабилизация (длительность терапии — 5 мес.).

Заключение. Среди пациентов, которым была назначена терапия акалабрутинибом, преобладают больные с р/р течением заболевания. Токсичность акалабрутиниба, которая привела к отмене терапии, наблюдалась преимущественно у больных старческого возраста с серьезными ССЗ. У 69% пациентов длительная терапия акалабрутинибом характеризуется удовлетворительной переносимостью. У пациентов с длительностью терапии более 6 мес. оптимальный ответ достигнут в 88% случаев.

Потапенко В. Г., Климович А. В., Щекина Л. А., Улейская Г. И., Медведева Н. В.

РЕПОПУЛЯЦИЯ В-ЛИМФОЦИТОВ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»

Введение. Использование ритуксимаба приводит к глубокой деплеции В-лимфоцитов, что влияет на качество иммунного ответа, в том числе — вакцинального. Количество более 20 кл/мкл обеспечивает адекватное формирование иммунной реакции.

Цель работы. Изучить время восстановления количества В-лимфоцитов после лечения ритуксимабом.

Материалы и методы. Проведен анализ количества В-лимфоцитов у больных с различными лимфопролиферативными заболеваниями после завершения ритуксимаб-содержащей терапии. Всего в исследование включено 23 пациентов, 12 женщин и 11 мужчин, медиана возраста 63 (23–85) года. Ритуксимаб применялся в дозе 375 мг/м², медиана — 6 (1–22) введений. Все пациенты во время участия в исследовании находились в ремиссии заболевания. Время наблюдения разделено на два периода: 1–12 и 12–24 месяцев после завершения лечения. Определение количества В-лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре BDFACS Canto II с использованием

моноклональных антител к CD19 (Becton Dickinson, США), меченных флюорохромом (алофикоцианин-1 сай7). Всего выполнено 28 исследований, у 5 пациентов измерение проводилось дважды.

Результаты и обсуждение. В течение первого года (медиана 6 (1–10) мес) после завершения лечения в 9 (75%) из 12 измерений отмечено значимое снижение абсолютного количества В-клеток менее 20 кл/мкл: медиана 0 (0–12) кл/мкл. С 12 по 24 месяцев после завершения лечения (медиана 15 (13–24) мес) только у одного (7,2%) пациента выявлено снижение В-лимфоцитов до 17 кл/мкл, а у остальных ($n=13$, 92,8%) зафиксировано повышение абсолютного количества CD19+ клеток выше 20 кл/мкл: медиана 80 (20–470) кл/мкл.

Заключение. По результатам анализа малой группы у большинства больных отмечено восстановление количества В-лимфоцитов через год после завершения лечения. Необходимо продолжение наблюдения для определения режима вакцинопрофилактики после окончания химиоиммунотерапии.

Потапенко В. Г.¹, Забутова Ю. В.², Котова Н. А.², Криволапов Ю. А.³, Лыщёв А. А.², Мартынкевич И. С.⁴, Небелицкая О. В.²,
Самородова И. А.², Медведева Н. В.²

ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ СИНДРОМЫ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹Городская клиническая больница № 31, ²Городская клиническая больница № 31, ³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
⁴Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии

Введение. Гиперэозинофильные синдромы (ГЭС) — гетерогенная группа заболеваний с эозинофилией более 1,5 тыс/мкл дольше одного месяца и/или с поражением органов-мишеней при исключении других причин. Выделяют лимфоидный ГЭС (Л-ГЭС) и миелоидный (М-ГЭС). Прогноз и лечение отличаются.

Цель работы. Анализ проявлений и исходов у пациентов с гиперэозинофилией.

Материалы и методы. В анализ включены пациенты с эозинофилией более одного месяца. Гиперэозинофилия трактовалась как ГЭС, если изменения в крови сохранялись вопреки эффективной терапии возможного триггера или при его отсутствии. У всех больных измерялась триптаза крови, выполнялся скрининг злокачественных, аутоиммунных и инфекционных заболеваний. Если концентрация триптазы крови была повышена (не учитывалась у больного с мастицитозом), устанавливался М-ГЭС. Если в течение суток после разового введения глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе 0,5–1 мг/кг уменьшались жалобы, а количество эозинофилов приходило в норму, то диагностировали Л-ГЭС.

Результаты и обсуждение. С 2011 года под наблюдением было 24 пациента: из них 7 мужчин и 17 женщин с медианой (Ме) возраста 64 (31–88) года. Ме от появления жалоб до диагноза — 5 (1–132) мес. У большинства пациентов ($n=13$, 76,5%) был Л-ГЭС, а М-ГЭС — у 4 (23,5%). У остальных были эозинофильный гастроэнтерит ($n=2$), дебют ВИЧ-инфекции ($n=1$) и эозинофильный полиангит ($n=1$). У троих причина осталась неизвестной. У 8 (33,3%) больных (в т.ч. 5 с ГЭС) синхронно или метасинхронно были диагностированы злокачественные новообразования: рак легкого ($n=3$), молочной железы ($n=1$) и желудка ($n=1$); миелодиспластический синдром ($n=1$), тучноклеточный ($n=1$) и хронический миелоцитарный лейкоз ($n=1$). При М-ГЭС по сравнению с Л-ГЭС анемия была чаще: 75 и 6,2% ($p<0,002$); частота спленомегалии при М-ГЭС была выше: 75% и 0% ($p<0,006$). Клинические и лабораторные проявления гиперэозинофилии приведены в таблице. Все пациенты с ГЭС получали терапию ГКС в дозе 0,5–1 мг/кг/сут. При М-ГЭС, в связи с устойчивостью к ГКС, в качестве второй линии назначен иматиниб 100 мг/неделю с достижением ответа, Ме наблюдения 16 (0,5–145) мес. При Л-ГЭС ГКС были эффективны у всех. У 7 (55%) разрешение жалоб и исчезновение гиперэозинофилии сохранялось при Ме 7,5 (5–10) мг/сут поддерживающей дозы преднизолона, Ме наблюдения 35 (6–71) мес. В связи с неэффективностью малых доз ГКС у одной пациентки (7,5%) проводится лечение интерфероном с достижением ответа (период наблюдения 62 мес); двое (15%) были включены в клинические исследования новых препаратов. Трое

(22,5%) с Л-ГЭС длительной терапии не получали, Ме наблюдения 26 (18–68) мес, жалобы сохраняются. При Ме наблюдения 39,5 (1–145) мес летальность — 33,3% ($n=8$). Причины: ассоциированная опухоль ($n=5$), мезентериальный тромбоз ($n=1$) и декомпенсация полиорганной недостаточности, вызванной гиперэозинофилией ($n=2$).

Заключение. В представленной группе у трети пациентов выявлено ассоциированное злокачественное новообразование. Среди ГЭС лимфоидный вариант встретился чаще, при этом у большинства были эффективны малые дозы преднизолона. Гипертриптаземия позволила диагностировать М-ГЭС, который сопровождался более тяжелым течением, устойчивостью к ГКС и эффективностью малых доз иматиниба.

Таблица. Клинические и лабораторные проявления гиперэозинофилии

Жалобы	N (%) пациентов	
Экспираторная одышка, кашель	8 (33,3)	
Высыпания	8 (33,3)	
Зуд	6 (25)	
Диарея	2 (8,3)	
Тромбозы	2 (8,3)	
Другие (синдром Рейно, острая полинейропатия, похудание), ксеростомия	4 (16,6)	
Нефропатия, склерозирующий холангит, остеопороз с переломами позвонков	1 (4,2)	
Жалоб нет	3 (12,5)	
Лабораторные проявления (N измерений)	Медиана	N (%)
Гиперлейкоцитоз более 10 тыс/мкл (24)	14,2 (10,5–53)	15 (62,5)
Гиперэозинофилия (24)	4,7 (1–27)	24 (100)
Повышение концентрации триптазы крови (23)	37,9 (14,6–49,3)	4 (23,5)*
Повышение концентрации IgE более 100 МЕ/л (12)	807 (406–25200)	9 (75)
Анемия менее 120 г/л (22)	104 (75–115)	4 (18,1)
Тромбоцитопения менее 140 тыс/мкл (24)	126 (–)	1 (4,1)
Спленомегалия (24)	–	4 (18,1)
Рearанжировка PDGFRB (5***)	Мутаций и реаранжировок не выявлено	
Рearанжировка PDGFRA (4***)		
Рearанжировка FGFR1 (1***)		
Мутация JAK2 V617F (4**)		
Мутация FIP1L1 (4**)		
Мутация PDGFRB-ETV6 (5**)		
Мутация BCR-ABL (4**)		
Кариотипирование (12***)	Кариотип в норме	

*Концентрация триптазы была повышена только у больных с М-ГЭС

** Двое больных с М-ГЭС

*** Больные с М-ГЭС не обследовались

Похабов Д. С.¹, Баюклин А. В.², Ягосфаров А. Н.³, Гороховский В. С.³, Кожемяко О. В.⁴, Жибурт Е. Б.¹

РЕИНФУЗИЯ КРОВИ: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

¹Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, ²ООО «Гемостатические препараты», г. Москва, ³Перинатальный центр имени профессора Г.С. Постола, г. Хабаровск, ⁴Краевая станция переливания крови, г. Хабаровск

Введение. Аппаратная реинфузия крови применяется достаточно широко и эффективно. Остаётся неясным: кто может проводить реинфузию, какие показания и противопоказания к этой процедуре в других клинических ситуациях, как оформить документацию о ней.

Цель работы. Оценить практический опыт применения реинфузии, мотивацию персонала, показания и противопоказания, технику выполнения и документирования этой процедуры.

Материалы и методы. На сайте transfusion.ru с 1 февраля по 1 мая 2023 года провели анкетирование с использованием оригинального опросника. Получены ответы из 38 организаций. Результаты анализируются методом описательной статистики при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Основным мотивом применения реинфузии крови является повышение эффективности лечения (снижение рисков воздействия донорской крови и её экономия, сокращение осложнений и продолжительности пребывания в реанимации

и стационаре). Участники исследования указали дополнительные мотивы проведения реинфузии: снижения потребления донорских эритроцитов, обязательный элемент менеджмента крови пациента, более эффективное восполнение кровопотери, повышение безопасности врача, отказ пациента от трансфузии донорских компонентов крови, сокращение расходов на лечение в целом, уменьшение срока лечения в реанимации и стационаре, постоянное наличие систем для реинфузии, нацеленность администрации на приоритетное использование аутологичных эритроцитов. В 12 (31,6%) организациях из-за отсутствия возможности проведения реинфузии откладывают плановые операции с прогнозируемой массивной кровопотерей. Участники исследования поделились опытом широкого спектра показаний к реинфузии: анемии средней и тяжелой степени тяжести, кровопотери более 500 мл или 800 мл или 1 литра (варианты ответов), предполагаемая кровопотеря более 500 мл или 1 литра или «массивная» (варианты ответов), редкая группа крови или антиэритроцитарные антитела,

тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов, симультанные оперативные вмешательства, кровоснабжение опухоли, неэффективность ангиографии с эмболизацией, операции на аорте, операции с искусственным кровообращением, недостаточное количество донорской крови, трудности с проведением индивидуального подбора, и другие. Среди участников опроса: определено 8 вариантов лиц, назначающих реинфузию, 13,2% специалистов отрицают необходимость реинфузии в онкохирургии, отмечена высокая безопасность реинфузии: 92,1% специалистов вовсе не наблюдали её осложнений, протокол проведения реинфузии отсутствует в 10,5% организаций,

нет единого подхода к ведению журнала учёта реинфузий, а также способам: антикоагуляции собранной крови, оценки текущей и итоговой кровопотери, использовании острой гемодилюции, отмывании донорских эритроцитов, лишь в 44,7% организаций расходы на реинфузию компенсируют из средств ОМС.

Закключение. Целесообразно разработать федеральные методические рекомендации, унифицирующие процедуру реинфузии с учётом достижений доказательной медицины. С учётом того, что все участники опроса клинически успешны, будущие рекомендации по реинфузии должны регламентировать не детали, а принципы.

Пристанкова Е. А., Мачнева Е. Б., Ольхова Л. В., Курицына М. С., Шестопалов Г. И., Николаева Ю. А., Скоробогатова Е. В.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КЛЕТОЧНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК АЛЛОГЕННОГО ГЕМОПЭТИЧЕСКОГО ТРАНСПЛАНТАТА – НЕСТАНДАРТНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ

Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является методом терапии многих заболеваний, однако может быть сопряжена с различными осложнениями. Так, при недостаточных клеточных характеристиках костномозгового трансплантата существует высокий риск первичного неприживания, отторжения трансплантата или его гипопункции.

Цель работы. Показать терапевтические возможности при недостаточности клеточных характеристик гемопоэтического трансплантата.

Материалы и методы. Мальчику, 8 лет, масса тела 27 кг, с диагнозом приобретенная идиопатическая апластическая анемия, сверхтяжелая форма, в качестве терапии первой линии было показано проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от HLA-9/10 (А-ММ) родственного донора (сестра, 19 лет, масса тела 63 кг). Кондиционирование RIC: флударабин 100 мг/м², АТГ100 мг/кг, мелфалан 100 мг/м², циклофосфамид 70 мг/кг. Трансплантат (костный мозг, нативный объем 790 мл): NC=2,8×10⁸/кг, CD34⁺=0,8×10⁶/кг, CD3⁺=0,6×10⁸/кг. Для обеспечения адекватной дозы стволовых гемопоэтических клеток (CD34⁺ не менее 3×10⁶/кг) был запланирован цитаферез у того же донора. Стимуляция донора Г-КСФ 10 мкг/кг/сут

дни 0... +5 после миелоэкспузии. На день +5 ввиду малого кол-ва CD34⁺ клеток в периферической крови введен плериксафор 0,24 мг/кг. Трансплантация периферических гемопоэтических стволовых клеток проведена на +5 день после трансплантации костного мозга: фактический объем NC=2,07×10⁸/кг, CD34⁺=3,1×10⁶/кг, CD3⁺=12,36×10⁸/кг. Профилактика РТПХ: ритуксимаб 375 мг/м² — 1 сутки, абатацепт -1, +5 сутки, тоцилизумаб — 1-е сутки, лимфодеплеция *in vivo* циклофосфамидом 50 мг/кг на +7, +8 сутки, руksолитиниб с 0-го дня.

Результаты и обсуждение. Приживание лейкоцитарного ростка зарегистрировано на +28-й день, тромбоцитарного на +21 день. Осложнения посттрансплантационного периода: острый назофарингит, гипопункция трансплантата без трансфузионной зависимости на фоне приема руksолитиниба. Иммунных, токсических и значимых инфекционных осложнений не зарегистрировано. Химеризм полный донорский. Признаков РТПХ нет. Длительность наблюдения 10 мес.

Закключение. При недостаточных клеточных характеристиках костномозгового трансплантата возможной терапевтической опцией является котрансплантация периферических гемопоэтических стволовых клеток от того же донора с предварительной стимуляцией лейкопоза.

Просвирина Н. В., Моор Ю. В.

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРИОДА НАХОЖДЕНИЯ ДОНОРОВ В РЕГИСТРЕ ДО ДОНАЦИИ ГСК

ГБУЗ НСО «НКЦК»

Введение. Создание международных регистров позволяет подбирать потенциального донора костного мозга и оптимизировать прогноз у пациентов, для которых алло-ТКМ предпочтительнее. На базе ГБУЗ НСО «НКЦК» (далее НКЦК) с 2015 г. ведется работа по рекрутингу потенциальных доноров костного мозга и ГСК. В 2022 г. НКЦК вошел в структуру Федерального регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (далее Регистр). Для включения в Регистр привлекаются преимущественно регулярные доноры крови и ее компонентов НКЦК.

Цель работы. Изучить донорский стаж доноров на момент включения в регистр и выполнения донации ГСК, определить период ожидания подбора генетически подходящего реципиента и совершения донации ГСК доноров НКЦК за период 2017–2023 гг.

Материалы и методы. В исследование включены 9 доноров, которыми были осуществлены донации ГСК по заявкам трансплантационных центров. Информационная система НАИСТ, база данных BMDS.

Результаты и обсуждение. Проведен анализ донорского стажа, сроков ожидания донорами донации ГСК от момента вступления в Регистр, донорской активности на момент вступления в регистр, в период ожидания заявки от трансплантационных центров, а также после выполнения донации ГСК. Всего НКЦК рекрутировано в Регистр на 01.10.2023 г. 2237 доноров. В 9 случаях получения запроса от трансплантационных центров на заготовку ГСК для неродственной трансплантации выполнена успешная заготовка. Все доноры на момент вступления в Регистр являлись активными регулярными донорами крови и ее компонентов, донорский стаж составил в среднем 4,3±2,8 года. Распределение по ген-

дерному признаку 6 мужчин (66,6%) и 3 женщины (33,4%). Средний возраст на момент вступления в Регистр 27 ± 8 лет. Среднее количество донаций крови и ее компонентов, выполненных на момент вступления донора в Регистр, составило 10 ± 7 донаций. Период ожидания от момента вступления в Регистр до выполнения донором донации ГСК в среднем составил 4 г. 1 мес. ± 2 г. 9 мес. В период ожидания доноры продолжали осуществлять донорскую функцию, в среднем одним донором выполнено 20±12 донаций крови и ее компонентов. После выполнения донации ГСК 7 доноров из 9 продолжили осуществление донаций крови и ее компонентов. Из 2 случаев прекращения донорской функции в 1 случае данные о продолжении донорской функции отсутствуют в связи с переездом донора в другую страну, в другом случае в связи с временными медицинскими отводами.

Закключение. Донорский стаж в анализируемой группе доноров составил в среднем 4,3±2,8 года. Несмотря на длительный, в большинстве случаев, период ожидания от момента вступления в регистр до совершения донации ГСК (в среднем 4 г. 1 мес. ± 2 г. 9 мес.) отказа от выполнения донации ГСК со стороны доноров не зарегистрировано, в период ожидания и после выполнения донации ГСК доноры продолжают активно осуществлять донорскую функцию, что свидетельствует об осознанном решении донора вступить в Регистр, его высокой мотивации на совершении донорской функции и приверженности донорскому движению, готовности к длительному ожиданию донации ГСК. Доноры крови являются одной из самых перспективных категорий граждан для вступления в Регистр доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток.

Просвирина Н. В., Моор Ю. В., Шамаева Г. В.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА ГБУЗ НСО «НКЦК» С МЕДИЦИНСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ

ГБУЗ НСО «НКЦК»

Введение. У пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями одним из основных методов коррекции анемии и тромбоцитопении по-прежнему остается трансфузионная заместительная терапия компонентами донорской крови.

Цель работы. Оценить эффективность взаимодействия медицинских организаций, участвующих в маршрутизации пациентов с анемией и тромбоцитопенией на фоне гематологических и онкологических заболеваний различной локализации, направляющих пациентов для оказания медицинской помощи по профилю трансфузиологии в дневной стационар ГБУЗ НСО «НКЦК» (далее ДС).

Материалы и методы. Медицинская информационная система Новосибирской области (МИС НСО), истории болезни пациентов, Журнал госпитализаций, отчетная форма 14ДС. Проведен анализ работы ДС за период с 2017 г. по октябрь 2023 г.

Результаты и обсуждение. ДС занимается оказанием плановой трансфузиологической помощи пациентам гематологического и онкологического профиля в рамках ОМС с 2017 г. Пациентов направляют на госпитализацию в дневной стационар с анемией и тромбоцитопенией на фоне МДС и онкологических заболеваний медицинские организации (далее МО), имеющие в своем составе врача-гематолога и (или) врача-онколога. ДС осуществляет сотрудничество более чем с 30 МО Новосибирска. Для междисциплинарной согласованности и обратной связи с МО применяются следующие варианты взаимодействия: рассылка информационных писем, создание групп в мессенджерах (около 45 участников), телефонная связь. Обсуждаемые вопросы: толерантность пациента к нахождению в ДС, даты госпитализации и сроки

планируемой специфической терапии. Всего за указанный период медицинская помощь оказана 1 453 пациентам, из них 991 пациенту гематологического профиля, включая онкогематологию (68,2%) и 462 пациентам онкологического профиля (31,8%). Пациенты гематологического профиля в 98,8% были направлены городским гематологическим центром, отказов в госпитализации по причине несоответствия критериям отбора пациентов для госпитализации в ДС не было. Пациенты онкологического профиля направляются чаще всего онкологами поликлиник. В динамике работы ДС значительно снизилось количество пациентов, направленных областным онкодиспансером с 56 пациентов в год (2019 г.) до 5 пациентов (2023 г.). В 2023 г. 5 пациентам было отказано в госпитализации в ДС из-за несоответствия критериям отбора пациентов для госпитализации в ДС.

Заключение. Преобладание в структуре нозологий пациентов гематологического профиля 991 случай (65,5%), отсутствие отказов в госпитализации, свидетельствует о высокой заинтересованности гематологов и отработанного взаимодействия с ДС, эффективности обратной связи. Количество пациентов с онкологическими заболеваниями составило 462 пациента (31,8%), что не соответствует реальной потребности территории в оказании заместительной терапии компонентами крови у данной категории пациентов. Для решения этой проблемы необходимо усилить работу с онкологами Областного онкодиспансера, учитывая, что количество пациентов, направленных данной медицинской организацией, в динамике резко снизилось, для госпитализации направляются пациенты без учета критериев отбора, не толерантные к лечению в условиях ДС.

Просвирина Н. В., Моор Ю. В., Райс Н. В.

ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ АЛЛОИММУННЫХ АНТИЭРИТРОЦИТАРНЫХ АНТИТЕЛ У ДОНОРОВ ГБУЗ НСО «НКЦК»

ГБУЗ НСО «НКЦК»

Введение. Наличие аллоиммунных антиэритроцитарных антител (далее антитела) в компоненте донорской крови может быть причиной развития посттрансфузионных осложнений у реципиента при аллогенных трансфузиях. Рассчитать риск развития посттрансфузионных реакций и осложнений позволяет Индекс сенсибилизации (далее ИС). По данным литературы ИС в каждом конкретном регионе является постоянной величиной, в среднем по России — 0,2%.

Цель работы. Изучить частоту выявления и специфичность антител у доноров ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови» (далее НКЦК) за период 09.2019 г.–09.2023 г. Определить ИС на территории Новосибирской области.

Материалы и методы. В исследование включены 51 428 доноров, которыми были осуществлены 175 440 донаций. При выполнении скрининга антител применялся непрямой антиглобулиновый тест с использованием гелевых карт ID LISS/Coombs, и тест эритроцитов ID-DiaCell I-II-III. Для идентификации антител использовалась ДиаПанель ID (11x4 мл). Все исследования проводились на автоматическом иммуногематологическом анализаторе IH-500.

Результаты и обсуждение. Определение антител у доноров крови и ее компонентов регламентировано приказами МЗ РФ № 364 от 14 сентября 2001 г., № 1166н от 28 октября 2020 г. За период 09.2019–09.2023 51 428 донорам, из них мужчин 28 338 (55%), женщин 23 090 (45%), выполнено 175 440 скрининговых исследований на наличие антител. Результаты скрининговых исследований показали, что антитела были выявлены в 474 случаях. Предварительный ИС составил 0,27%. При анализе случаев выявленных антител ($n=474$) получена

достоверная разница в зависимости от гендерной принадлежности, так статистически значимо реже ($p<0,01$) выявление антител зафиксировано у мужчин (179 случаев (37,8%)) чем у женщин (295 случаев (62,2%)). Во всех случаях выявления антител ($n=474$) была выполнена их идентификация. Установить специфичность антител удалось в 376 случаях (79,4%): анти-D в 202 случаях (53,5%), анти-M в 38 случаях (10,2%), 34 случая (9,1%) выявления анти-E, анти-K в 23 случаях (5,9%), анти-Lea в 21 случай (5,6%), анти-Cw в 18 случаях (4,7%), 12 случаев (3,3%) выявления анти-S, анти-P1 в 10 случаях (2,6%), 5 случаев (1,4%) анти-Jka антител, по 4 случая (1,1%) анти-Fy, анти-Lua, анти-P, 1 случай (0,4%) выявления анти-c антител. Специфичность антител не была установлена в 98 случаях (20,6%), из них в 14 случаях (2,9%) получен отрицательный результат, в 84 случаях (17,7%) сомнительные результаты, расцененные как неспецифическая реакция. Данная категория доноров в дальнейшем была исключена из расчетов.

Заключение. Полученные результаты выявляемости антител у доноров НКЦК фактически 376 случаев из 175 440 скрининговых исследований (98 случаев исключены из расчетов) позволяют определить ИС в Новосибирской области как 0,2%, что соответствует среднероссийским статистическим данным. Выявлена статистически достоверная разница в выявляемости антиэритроцитарных антител у доноров в зависимости от гендерной принадлежности (179 случаев (37,8%) у мужчин и 295 случаев (62,2%) у женщин). Наиболее часто встречающиеся антитела у доноров относятся к анти-D антителам, что также соответствует статистическим данным.

Пыхтеева М. В.¹, Трухина Д. А.¹, Мамаев А. Н.², Томила О. П.¹, Кошеч И. В.¹, Терехов С. С.¹, Тараненко И. А.³, Григорьева Е. В.³,
Кудинов А. В.³, Момот А. П.³

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФИБРИН-МОНОМЕРА У БОЛЬНЫХ С СЕПТИЧЕСКИМ ДВС-СИНДРОМОМ МЕТОДАМИ, ОСНОВАННЫМИ НА ИММУНОТУРБОРИМЕТРИИ

¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул, ²Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ³ФГБУ «НМИЦ гематологии», Минздрава России

Введение. Определение фибрин-мономера (ФМ), находящегося в плазме крови человека в свободной форме, либо в составе растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), имеет клиническое значение в ряде клинических ситуаций — при диагностике артериальных и венозных тромбозов, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), а также для мониторинга антикоагулянтной профилактики и терапии.

Цель работы. Заключалась в сравнительном определении уровня ФМ у пациентов с септическим ДВС (на основе иммунотурбидиметрии) при использовании отечественной и зарубежной тест-систем.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы крови 60 пациентов обоего пола, направленных для обследования в лабораторию патологии гемостаза КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул), в том числе 37 наблюдений у пациентов с септическим

ДВС-синдромом из отделения гнойной хирургии и 23 условно здоровых пациента контрольной группы. Кровь забирали из локтевой вены в пластиковую пробирку, содержащую 3,2–3,8% раствора цитрата натрия в соотношении 9:1. Стабилизированную кровь центрифугировали при 1200–1600 g в течение 15 минут, в результате получали бедную тромбоцитами плазму (БТП) и осуществляли её отбор на анализ непосредственно после центрифугирования. Исследование проводилось с использованием следующих наборов: «TS-Фибрин-мономер» (ООО фирма «Технология-Стандарт», Россия — набор реагентов № 1), «STA Liatest FM» («Diagnostica STAGO», Франция — набор реагентов № 2). Измерения проводились на коагулометре «Technology Solution 190» («Technology Solution», Россия). Статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием компьютерных алгоритмов «Microsoft Excel» 2003 и «Statistica» v.6.0. Статистически значимыми считали различия $p < 0,05$. Для учета сопоставимости результатов определения разными диагностическими системами использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R).

Результаты и обсуждение. В группе контроля содержание ФМ в плазме крови не превышало нормальные значения (менее 6,0 мкг/мл). В то же время у пациентов с септическим ДВС-синдромом уровень данного высокомолекулярного производного фибриногена был статистически значимо выше контрольных значений ($p < 0,0001$) — при использовании обеих задействованных тест-систем (набор реагентов № 1: Ме=9,7; Q25=4,9; Q75=23,6; набор реагентов № 2: Ме=8,2; Q25=4,1; Q75=30,0). Как следует из представленного рисунка, не было обнаружено статистически значимых различий между полученными данными. При сравнении данных тест-систем ($n=60$) была выявлена статистически значимая корреляционная связь ($R=0,87$, $p < 0,0001$).

Заключение. У пациентов с септическим ДВС-синдромом было выявлено повышение уровня ФМ с помощью как зарубежных, так и отечественных тест-систем. Несмотря на определенные различия в использовании тех или иных моноклональных антител, представленные методы исследования уровня ФМ в плазме крови демонстрируют сопоставимость результатов исследования, что документируется высокими показателями корреляции между ними.

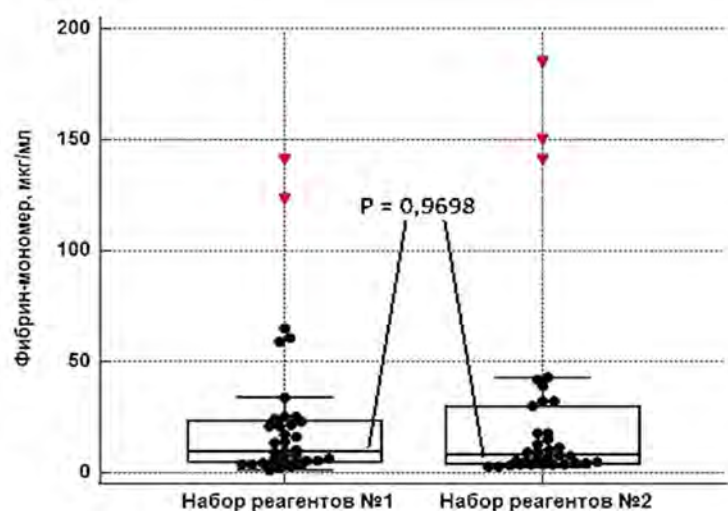


Рис. Уровень фибрин-мономера у больных с септическим ДВС-синдромом при использовании различных тест-систем.

Пятиизбянцев Т. А., Шакирова А. И., Сергеев В. С., Лепик К. В., Попова М. О., Кулагин А. Д.

НОВАЯ ПРОГРАММИРУЕМАЯ НУКЛЕАЗА eBCL11a-FMPU-TALEN ДЛЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНЫХ БОЛЕЗНЕЙ И β -ТАЛАССЕМии

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Серповидноклеточные болезни и β -талассемии относятся к одной из наиболее распространенных в мире группе наследственных заболеваний — гемоглобинопатий. Генетическая модификация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) с целью коррекции генетического дефекта обладает потенциалом излечения их тяжелых форм. Реактивация экспрессии фетальной формы гемоглобина (HbF) является одной из приоритетных стратегий в этом направлении. Ключевую роль в регуляции генов *HBG1/2*, ответственных за формирование γ -субъединиц HbF, в ходе онтогенеза отводят транскрипторному фактору транскрипции BCL11A, который ответствен за прекращение их экспрессии и формирование взрослой формы гемоглобина. Генная терапия посредством нарушения энхансерной последовательности гена, кодирующего BCL11A (eBCL11a), в ГСК способствует значительному снижению его экспрессии и увеличению продукции HbF в ходе эритропоэза у больных.

Цель работы. Целью настоящей работы было создание новой программируемой нуклеазы TALEN для высокоэффективного внесения мутаций в локус eBCL11a для разработки генной терапии СКБ и β -талассемии на платформе аутологичной трансплантации ГСК.

Материалы и методы. Дизайн нуклеазы TALEN (eBCL11a-FMPU-TALEN) производили с использованием онлайн-инструмента PROGNOS с учетом минимизации числа *in silico* предсказанных

потенциальных внецелевых мишеней для ДНК-распознающего домена и гетеродимерной архитектуры нуклеазного домена. *In vitro* транскрипцию мРНК eBCL11a-FMPU-TALEN для трансфекции осуществляли с помощью комплекта реагентов mMessage mMachine T7 ULTRA Transcription kit (Invitrogen, США) на матрице синтетической плазмидной ДНК, кодирующей левое и правое плечо нуклеазы. Эффективность формирования коротких инсерций и делеций (InDels) в целевом локусе оценивали в модельных клетках K562 после их трансфекции методом электропорации с использованием набора двух мРНК, кодирующих левое и правое плечи eBCL11a-FMPU-TALEN, в соотношении 1:1 в суммарной концентрации 25 мкг/мл. Для оценки эффективности трансфекции проводили одновременную электропорацию мРНК GFP. После этапа посттрансфекционного культивирования при 32°C в течение 24 часов и далее при 37°C в течение 96 часов, из клеток выделяли ДНК. Анализ целевой активности eBCL11a-FMPU-TALEN проводили методом цифровой капельной ПЦР.

Результаты и обсуждение. Была разработана нуклеаза eBCL11a-FMPU-TALEN гетеродимерной архитектуры, специфичная к локусу +58 DHS эритроидного энхансера BCL11A. Анализ подтвердил возникновение мутаций типа InDels в целевом локусе в образцах, трансфицированных мРНК eBCL11a-FMPU-TALEN. Рассчитанная относительно доли трансфицированных клеток целевая эффективность

нуклеазы eBCL11A составила 83,3%. *In silico* поиск потенциальных внецелевых мишеней для eBCL11a-FMPU-TALEN показал отсутствие таковых для пары из двух плечей-мономеров с количеством несовпадений с целевой мишенью 4 и менее.

Заключение. Разработана eBCL11a-FMPU-TALEN обладающая эффективностью более 80%, и низкой потенциальной внецелевой активностью, которая является перспективной для доклинической разработки и клинического применения.

Райс Н. В., Моор Ю. В., Просвирина Н. В.

СКРИНИНГ АНТИТЕЛ К ЯДЕРНОМУ АНТИГЕНУ ВИРУСА ГЕПАТИТА В У ДОНОРОВ ГБУЗ НСО «НКЦК»

ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови»

Введение. Служба крови устанавливает особые требования к стандартам качества при тестировании образцов донорской крови. Несмотря на внедрение высокотехнологичного оборудования, передовых технологий исследований и реагентов с высокой чувствительностью и специфичностью, остается риск передачи гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ). Согласно требованиям приказа МЗ РФ № 1166 от 28.10.2020 г. помимо скрининговых иммунологических исследований образцов крови доноров на декретированные маркеры ГТИ введен дополнительный маркер, антитела к ядерному антигену (анти-НВс) вируса гепатита В (ВГВ), с целью выявления латентной формы как одной из мер безопасности передачи ГТИ с компонентами крови.

Цель работы. Оценить частоту выявления анти-НВс ВГВ у доноров «НКЦК» за период 01.2021–09.2023 гг.

Материалы и методы. В исследование включено 168662 образца крови доноров. Тестирование проводили методом хемилюминесцентного анализа на анализаторе Alinity i («Abbott»), с использованием реагентов анти-НВсII реагент («Abbott»).

Результаты и обсуждение. С 01.2021 г. по 09.2023 г. в «НКЦК» исследовано 168662 образца донорской крови на маркеры ВИЧ, ВГВ, ВГС и сифилиса. Выявлено 1381 (0,82%) положительных образцов от общего количества протестированных образцов. Распределение структуры брака следующее: маркеры ВИЧ (АГ/АТ ВИЧ1,2) — 75 образцов (0,042%), суммарные антитела ВГС-613 образцов (0,36%), НВсAg — 210 образцов (0,12%), суммарные антитела к возбудителю сифилиса 309 образцов (0,18%), 22 (0,01%) положительных образца полученных методом молекулярно-биологического исследования (МБИ) и анти-НВс 152 (0,09%) образца. Дополнительно

протестированы на антиНВс 1203 образца (87,1% от всех положительных образцов крови), из которых выявлено 152 образца (12,6%) с положительным анти-НВс ВГВ. Согласно приложению № 4 приказа МЗРФ № 1166н дополнительному иммунологическому исследованию на анти-НВс подлежали следующие категории доноров, при повторном сомнительном результате на НВсAg исследовали 74 образца, из них в 6 образцах выявлен антиНВс (8,1%); при повторном обследовании донора после медицинского отвода 120 дней по ВИЧ, ВГВ и ВГС протестировано 919 образцов, из них в 102 образцах выявлен анти-НВс (11%); образцы из минипула с первичным положительным результатом МБИ на маркеры ВИЧ, ВГВ и ВГС, исследовано 210 образцов, из них в 44 образцах выявлен анти НВс (20,9%); Анализ донорского контингента с наличием анти-НВс показал следующее, по половой принадлежности преобладают мужчины — 61%, женщин — 39%. Распределение доноров по возрасту смещается на старшие возрастные группы, преобладающий возраст 41–50 лет (41%), доля повторных доноров 74%, первичных — 26%.

Заключение. Проведение исследований образцов крови доноров на анти НВсВГВ показывает актуальность. При анализе исследований выявлена зависимость получения положительного результата на анти-НВс от возрастной группы доноров. С уменьшением возраста снижается встречаемость анти-НВс, что связано с профилактическими мероприятиями в рамках массовой иммунизации против ВГВ с 2001 г. Приоритетной группой доноров следует рассматривать лиц молодого возраста. Тестирование на анти-НВс ВГВ всех образцов донорской крови позволит исключить из числа доноров лиц с латентной формой ВГВ, снижая остаточный риск передачи ВГВ до минимального уровня.

Рехтина И. Г., Хышова В. А., Зозуля Н. И., Менделеева Л. П.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ ТЕРАПИИ СИСТЕМНОГО AL-АМИЛОИДОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Важной проблемой в лечении пациентов системным AL-амилоидозом (AL-A) остается высокая летальность (10–33%) в период индукционной терапии вследствие сердечно-сосудистых осложнений. С целью снижения ранней летальности предлагают риск-адаптированную стратегию терапии со снижением доз и частоты введения химиопрепаратов. При этом патогенетический механизм токсичности применяемых препаратов в терапии AL-амилоидоза остается не известным.

Цель работы. Проанализировать динамику кардиомаркеров и маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов с AL-A в процессе проведения индукционной терапии.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 30 пациентов с AL-A. Медиана возраста составила 59 лет (34–73 года). Индукционную терапию проводили по программе бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон (планировали 6 курсов). После каждого курса терапии определяли содержание кардиомаркеров: I тропонина и мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). При повышении кардиомаркеров в 2 раза и более терапию прекращали до восстановления первоначальных значений. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке определяли содержание асимметричного диметиларгинина (ADMA), большого эндотелина (бЭТ) и Е-селектина. Исследование выполняли до начала и после окончания химиотерапии. При повышении кардиомаркеров выполняли дополнительное исследование маркеров ЭД.

Результаты и обсуждение. Повышения концентрации тропонина I в период индукционной терапии по бортезомиб-содержащим программам не наблюдали. Однако у 10 (33%) пациентов наблюдали резкое в 2–5 раз нарастание содержания NT-proBNP после 1–3 курсов терапии. Повышение NT-proBNP сопровождалось декомпенсацией сердечной

недостаточности (у 3-х больных), тяжелыми нарушениями ритма (у 3-х пациентов) и у двоих больных наступила внезапная сердечная смерть. У 2-х больных повышение NT-proBNP не сопровождалось клиническими проявлениями. У всех пациентов с резким повышением NT-proBNP была диагностирована амилоидная кардиомиопатия, в 70% случаев — IIIA стадия AL-A. Подъем NT-proBNP во всех случаях сопровождался значимым повышением маркеров ЭД (таблица). Прогрессия AL амилоидоза была исключена ввиду снижения NT-proBNP до исходных значений через месяц после прекращения терапии. У 30% пациентов с AL-A в процессе индукционной терапии по программе бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон наблюдали повышение содержания NTproBNP в 2–5 раз от исходных значений. Нарастание кардиомаркеров сопровождалось повышением содержания маркеров ЭД. После прекращения терапии содержание NT-proBNP снижалось до исходных значений.

Заключение. Терапия системного AL-A с применением бортезомиба, циклофосфамида, дексаметазона может вызывать дополнительное повреждение эндотелия сосудов, что является причиной развития сердечно-сосудистых осложнений. Пациентам с поражением сердца необходим мониторинг NT-proBNP после каждого курса терапии. Повышение NT-proBNP в 2 и более раз — показание к редукции доз и частоты введения химиопрепаратов.

Таблица. Динамика содержания маркеров ЭД у пациентов с резким повышением NT-proBNP на фоне лечения

	До лечения	После лечения	p
Е-селектин, нг/мл, Ме (диапазон)	11,2 (5,5–16,4)	13,5 (6,4–20,5)	0,007
бЭТ, пмоль/л, Ме (диапазон)	0 (0–0,8)	0,41 (0–1,26)	0,008
ADMA, мкмоль/л, Ме (диапазон)	0,53 (0,4–1,01)	0,8 (0,49–1,8)	0,005

Решетова А. И., Головкин А. С., Бадаев Р. Ш., Хомченко А. В., Ломаиа Е. Г., Моторин Д. В.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК

НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России

Введение. В настоящее время острая «реакция трансплантат против хозяина» (oРТПХ) является одной из ведущих причин летальности после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Поиск иммунологических маркеров, позволяющих прогнозировать начало oРТПХ, а также характер течения, является ключевым условием оптимизации терапии РТПХ.

Цель работы. Изучение прогностической и диагностической роли маркеров клеточного повреждения (sST2, sREG3α) и цитокинов (sTNFα) у пациентов при развитии oРТПХ после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование было включено 26 пациентов от 18 до 60 лет с проведенной алло-ТГСК по поводу различных онкогематологических заболеваний. Материал пациентов (плазма крови) забирали за 7 дней до алло-ТГСК, а также на 14, 30, 60 и 90 дни после с последующей заморозкой при -80 °С. Уровни маркеров в плазме определялись методом иммуноферментного анализа.

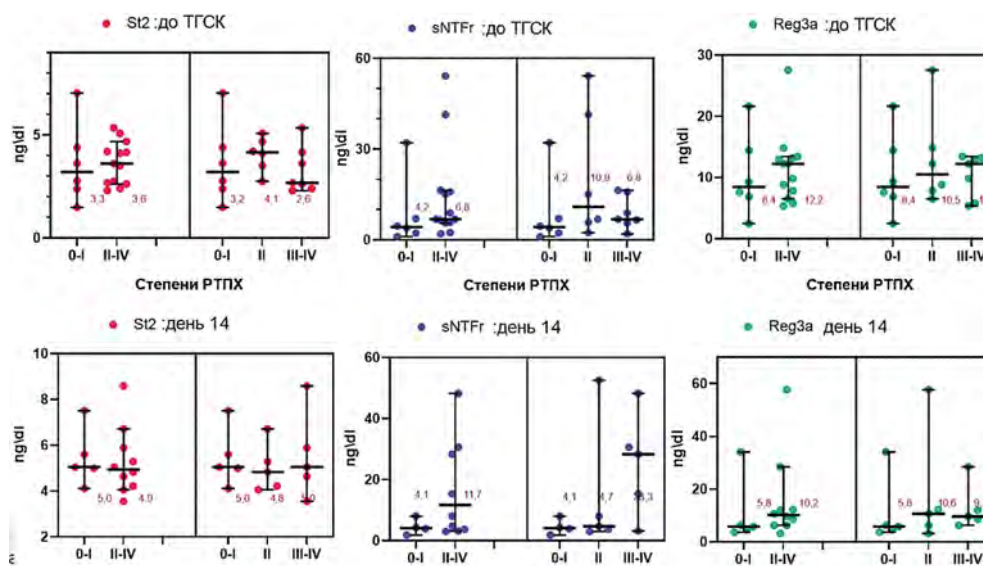


Рис.

Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона. Достоверность различий оценивали по Манн — Уитни.

Результаты и обсуждение. Развитие oРТПХ II–IV степени отмечено у 53% пациентов. Уровень sREG3α при oРТПХ II–IV степени по сравнению с oРТПХ 0–I степени был выше на 30 день (17,4 (15;28) и 9,8 (7;12) нг/мл, соответственно, $p=0,05$) и на 60 день (14 (12; 43) и 8 (7;11) нг/мл, соответственно, $p=0,03$). На основании ROC-анализа уровень sREG3α в день +14, связанного с риском развития oРТПХ II–IV, определен как 10,6 нг/мл (AUC — 0,6; чувствительность — 50%, и специфичность — 87%; $p>0,05$). Уровень sTNFα при oРТПХ II–IV степени по сравнению с oРТПХ 0–I степени был выше на 30 день (35 (32;56) и 16 (8; 24) нг/мл, соответственно, $p=0,01$), на 60 день (26 (12;70) и 7 (5;12) нг/мл, соответственно, $p=0,04$) и на 90 день (28 (18;38) и 8 (7;12) нг/мл, соответственно, $p=0,03$). На основании ROC — анализа уровень sTNFα на день +30, связанного с риском развития oРТПХ II–IV, определен как 36 нг/мл (AUC — 0,77; чувствительность — 70%, и специфичность — 100%; $p<0,05$). Уровни sST2 на 30 день существенно не различались, независимо от степени тяжести oРТПХ. В то же время, уровень sST2 у пациентов с oРТПХ III–IV степени на 60 и 90 день был выше, чем у пациентов с 0–I и II степенью (5,3 (4,6;13) и 4,2 (4,5;1) нг/мл, соответственно, $p=0,03$) и (5,4 (4,7;17) и 3,7 (2;5) нг/мл, соответственно, $p=0,02$). На основании ROC-анализа уровень sST2 в день — 7, связанного с развитием РТПХ II–IV, определен как 3,61 нг/мл (AUC — 0,62; чувствительность — 66%, и специфичность — 73%; $p<0,05$).

Заключение. Полученные результаты указывают, что высокие уровни sST2 на день -7 (>3,61 нг/мл, с чувствительностью 66%, и специфичностью 73%), высокие уровни sREG3α на день +14 (>10,60 нг/мл, с чувствительностью 50% и специфичностью 87%) и высокие уровни sTNFα на день +30 (>8,02 нг/мл, с чувствительностью 75% и специфичностью 80%) могут быть использованы в качестве маркеров риска развития oРТПХ тяжелой степени.

Рогова Е. С.¹, Анисимова Е. В.¹, Гусева Н. А.², Царева Е. В.¹, Кривова С. П.¹

РАННИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ, ²БУЗ СО ТКБ № 5

Введение. Смертность от ММ в РФ составляет 2400 случаев в год. Применение нескольких кардиотоксических химиотерапевтических агентов, диктует необходимость ранней диагностики нежелательных явлений. Благодаря субклинической диагностике изменений сердечно-сосудистой системы практикующий врач онкогематологического профиля приобретает возможность своевременно оптимизировать и рационализировать подходы к ведению пациентов с ММ.

Цель работы. Выявить наиболее информативный визуализирующий метод диагностики ранней КТ.

Материалы и методы. На базе ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ проведено проспективное исследование, в котором методом сплошной выборки отобрано 55 пациентов с диагнозом ММ, наличием показаний к началу противоопухолевой терапии по схеме VCD и неотягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. Больные были поделены на 2 группы: основную составили 25 пациентов (где мужчин $n=11$), средний возраст которых $57,2\pm 1,12$ года, которым была проведена оценка изменения ФВ ЛЖ в динамике; контрольную — 30 человек (где мужчин $n=14$), средний возраст которых $58,14\pm 2,5$ года, которым дополнительно к этому анализировалась ПД ЛЖ. Пациенты были сопоставимы по клинко-демографическим данным и параметрам

физикального осмотра, что позволило объективно оценивать полученные результаты (таблица). Исследование проводилось в три этапа: до начала терапии, после 3 и после 6 курсов противоопухолевой терапии. На протяжении всего наблюдения регистрировались любые нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы.

Результаты и обсуждение. На первом этапе исследования средний показатель ФВ ЛЖ составил $58,9\pm 1,07\%$ и $56,12\pm 2,7\%$ в группах соответственно, ПД ЛЖ — $21,14\pm 1,1\%$, что соответствовало критериям абсолютной нормы. После 3 курсов противоопухолевой терапии показатели сократительной способности миокарда закономерно снижались (ФВ ЛЖ до $52,6\pm 1,1\%$ и $54,2\pm 2,15\%$, а ПД ЛЖ до $15,2\pm 1,17\%$), однако статистически значимые изменения были зарегистрированы лишь в отношении ПД ЛЖ. При этом нельзя не отметить, что у 3 пациентов в основной (12%) и 4 контрольной (13%) уже имелись клинические проявления КТ. При контрольном визите при исследовании сократительной функции сердца ФВЛЖ в группах составила $47,21\pm 0,7\%$ и $44,13\pm 1,15\%$ ($p<0,05$), ПД ЛЖ — $14,0\pm 0,31\%$ ($p<0,05$). По окончании исследования 5 больных основной (16,0%) и 7 (23%) имели сердечно-сосудистые осложнения. Таким образом, в ходе проведения сравнительного анализа показателей сократительной

способности миокарда отмечено, что значительную диагностическую ценность представляет изменения ПД ЛЖ, которая статистически значимо менялась даже в условиях сохранной ФВ ЛЖ.

Заключение. ЭхоКГ с анализом ФВ ЛЖ в настоящее время остается основным способом диагностики КТ в реальной клинической практике. При этом, согласно проделанному исследованию, которое не имело критических разногласий с данными мировой медицинской литературы, наибольшей чувствительностью обладает изменение ПД ЛЖ. Данный биомаркер, позволяющий выявлять дисфункцию миокарда на этапе субклинических проявлений, считается наиболее перспективным в отношении рутинного применения среди

онкогематологических больных, получающих кардиотоксическое лечение.

Таблица. Сравнительная характеристика включенных в исследование пациентов

Признак	Основная (n=25)	Контрольная (n=30)	χ^2	p
Возраст, M (SD), лет	57,2 (1,12)	58,14 (2,5)	-	0,83
Мужчины, n (%)	11 (44)	14 (47)	0,006	0,94
Табачокурение, n (%)	4 (16)	4 (13)	0,011	0,91
ИМТ, M (SD), кг/м ²	23,11 (0,7)	21,87 (0,9)	-	0,72

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Рожков Е. В.¹, Кожемяко О. В.¹, Новикова Е. В.², Ягосфаров А. Н.²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА МАССИВНОЙ ТРАНСФУЗИИ В ТЕРАПИИ АКУШЕРСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

¹КГБУЗ «Краевая станция переливания», г. Хабаровск, ²Краевое государственное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» имени профессора Г.С. Постола, г. Хабаровск

Введение. Терапия острой массивной кровопотери в акушерстве требует мультидисциплинарного подхода. Важными компонентами лечения являются раннее применение протокола массивной трансфузии, снижение времени критической гипотензии, профилактика коагулопатии, активное использование вязкоэластических тестов и лабораторного сопровождения.

Цель работы. Демонстрация работы трансфузиологической службы в составе мультидисциплинарной команды.

Материалы и методы. Клинический случай успешного оперативного родоразрешения на фоне вращающейся плаценты с развившимся массивным кровотечением.

Результаты и обсуждение. Пациентка поступила в КГБУЗ «Перинатальный центр» с жалобами на кровянистые выделения из половых путей. Диагноз при поступлении: Беременность 33 недели. Головное предлежание плода. Полный вариант предлежания плаценты с ультразвуковыми признаками вращающейся. Рубец на матке после двух операций кесарева сечения. Анемия легкой степени. Ожирение I степени. Шестая беременность. В учреждении получала гемостатическую и токолитическую терапию, положительная динамика. Выполнено аутодонорство плазмы 1200 мл. В 36 недель выполнена органосохраняющая операция в объеме планового кесарева сечения. Метрорелаксация. Во время операции активирован протокол массивной трансфузии. Проведена трансфузия заранее подобранных гемокомпонентов, начат подбор и совмещение новых. Кровопотеря 4700 мл во время операции при росте/весе 157 см/68 кг. Объем трансфузии 4340 мл. Гемобанк восполнен в срочном порядке с учетом возможных периперационных осложнений. В послеоперационном

периоде наблюдалось рецидивирование кровотечения. По данным тромбоэластометрии, клинических показателей и гемостазиологических исследований выявлена гипофибриногенемия. Развитие анемического синдрома на фоне гипокоагуляционного состояния. Выполнена релапаротомия, тотальная гистерэктомия. Остановка кровотечения. Вместе с тем проводились профилактика гипотермии, нарушений кислотно-основного состояния, стабилизация гемодинамики, коррекция гемостаза и гипокальциемии. Суммарно за периперационный период кровопотери 10300 мл, 151% объема циркулирующей крови. Всего перелито гемокомпонентов 10513 мл, реинфузия 1025 мл, эритроцитсодержащие компоненты 4928 мл, свежесаморазмороженная плазма (СЗП) 940, ауто-СЗП 1200 мл, концентрат тромбоцитов 940 мл, криопреципитат 1480 мл. В послеоперационном периоде благоприятный исход. Через 14 дней в удовлетворительном состоянии выписана со здоровым ребенком.

Заключение. Успешное лечение массивной кровопотери возможно при следующих позициях: Ранняя диагностика массивной кровопотери и запуск протокола массивной трансфузии; Хирургическая остановка кровотечения; Оперативное лабораторное сопровождение; Формирование неснижаемого запаса компонентов крови в учреждении родовспоможения и плановое аутоплазмадонорство; Отложенная логистика гемокомпонентов между клиническим и производственным звеньями трансфузиологической помощи; Использование в акушерстве лейкоредуцированных гемокомпонентов для предотвращения посттрансфузионных реакций. Учитывая многофакторность оказания помощи при массивной кровопотере, мультидисциплинарный подход является основой для успешного лечения.

Рожков Е. В.

ВЫСОКОДОЗНЫЙ ТРОМБОЦИТАФЕРЕЗ, КРИТЕРИИ ОТБОРА ДОНОРОВ

КГБУЗ «Краевая станция переливания», г. Хабаровск

Введение. На сегодняшний день потребление лечебной сетью концентрата тромбоцитов (КТ) велико. Сохраняется актуальность обеспечения лечебно-профилактических учреждений тромбоцитными компонентами крови в достаточном количестве, актуален вопрос максимального раскрытия потенциала донации тромбоцитов путем подбора донора для тромбоцитафереза (ТЦФ).

Цель работы. Оценить способность доноров с различными антропометрическими и лабораторными данными к высокодозному ТЦФ.

Материалы и методы. Оценены 75 донаций тромбоцитов, выполненных на аппарате Trima accel (TerumoBCT, США) от 75 доноров (группа № 1) и 60 донаций на аппарате MCS+ (Haemonetics, США) от 60 доноров (группа № 2) по следующим показателям: количество собранных тромбоцитов, количество тромбоцитов до донации и остаточных после процедуры, рост, вес, количество гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, гематокрит, объем обработанной крови и объем введенного антикоагулянта в процессе донации. Донации от каждой группы сортированы по количеству собранных клеток: подгруппа

№ 1, где осуществлена донация тромбоцитов в количестве $6,0 \times 10^{11}$; группа № 2, донация тромбоцитов $(5,0-5,9) \times 10^{11}$, группа № 3, донация тромбоцитов $(4,0-4,9) \times 10^{11}$.

Результаты и обсуждение. При заготовке КТ в группе № 1 донацию $6,0 \times 10^{11}$ удалось выполнить у 61 донора (81%), тромбоциты донора до донации $(235,2 \pm 10,0) \times 10^9/\text{л}$, время процедуры $68,3 \pm 3,3$ мин, объем циркулирующей крови (ОЦК) $5,6 \pm 0,12$ л. Донация $(5,0-5,9) \times 10^{11}$ выполнена у 8 доноров (11%), тромбоциты до донации $(200,0 \pm 8,8) \times 10^9/\text{л}$, время процедуры $91,5 \pm 7,1$ мин, ОЦК $4,6 \pm 0,37$ л. Донация $4,0-4,9 \times 10^{11}$ выполнена у 6 доноров (8%), тромбоциты до донации $(200,6 \pm 9,7) \times 10^9/\text{л}$, время процедуры $88,8 \pm 11,2$ мин, ОЦК $4,2 \pm 0,35$ л. При заготовке КТ в группе № 2, донацию $6,0 \times 10^{11}$ удалось выполнить у 17 доноров (28%), тромбоциты донора до донации $(267,4 \pm 16,7) \times 10^9/\text{л}$, время процедуры $93,5 \pm 5,5$ мин, ОЦК $5,47 \pm 0,17$ л. Донация $5,0-5,9 \times 10^{11}$ выполнена у 24 доноров (40%), тромбоциты до донации $(231,5 \pm 13,0) \times 10^9/\text{л}$, время процедуры $96,3 \pm 4,2$ мин, ОЦК $5,5 \pm 0,2$ л. Донация $4,0-4,9 \times 10^{11}$ выполнена у 19 доноров (32%), тромбоциты до донации $210,8 \pm 9,0 \times 10^9/\text{л}$, время

процедуры 102,6±2,9 мин, ОЦК 5,7±0,28 л. По остальным исследуемым показателям существенных различий в группах не наблюдалось.

Заключение. В исследовании продемонстрировано, что высокодозный ТЦФ возможен при тщательном отборе доноров и рациональном использовании оборудования. Следует обращать внимание на признаки, описанные в группе № 1, а именно: количество тромбоцитов до донации не менее 235,2±10×10⁹/л, показатели роста и веса, из которых складывается ОЦК не менее 5,6 л. Наиболее подходящим аппаратом для высокодозного ТЦФ оказался Trima accel, предъявляющий более

Таблица 1. Trima accel

	Количество клеток 6,0×10 ¹¹ /ед	Количество клеток (5,0–5,9)×10 ¹¹ /ед	Количество клеток (4,0–4,9)×10 ¹¹ /ед
Количество тромбоцитов донора до донации ×10 ⁹	235,2±10,0	200,0±8,8	200,6±9,7
Остаточные тромбоциты донора ×10 ¹¹	153±8,6	120,6±5,8	122,3±10,0
Время процедуры, мин	68,3±3,3	91,5±7,1	88,8±11,2
Рост, м	1,8±0,01	1,72±0,08	1,68±0,1
Вес, кг	88,9±2,5	75,8±4,9	68,2±6,8
Расчетный ОЦК, л	5,6±0,12	4,6±0,37	4,2±0,35

мягкие требования к антропометрическим показателям и лабораторным данным донора. Донации у лиц с меньшим количеством тромбоцитов и ОЦК менее 4,5 л с высокой вероятностью приводят к получению клеток менее 6,0×10¹¹, исключая тем самым получение 3-х единиц тромбоцитов. Высокодозный ТЦФ с получением 6,0×10¹¹ тромбоцитов и более имеет преимущества, заключающиеся в сокращении потребности в донорах, рациональном использовании оборудования и расходных составляющих для процедуры, эффективному управлению донорским потенциалом и запасами КТ в учреждении службы крови.

Таблица 2. MCS+

	Количество клеток 6,0×10 ¹¹ /ед	Количество клеток (5,0–5,9)×10 ¹¹ /ед	Количество клеток (4,0–4,9)×10 ¹¹ /ед
Количество тромбоцитов донора до донации ×10 ⁹	267,4±16,7	231,5±13,0	210,8±9,0
Остаточные тромбоциты донора ×10 ⁹	153,5±8,6	120,6±5,6	122,3±10,1
Время процедуры, мин	93,5±5,5	96,3±4,2	102,6±2,9
Рост, м	1,8±0,02	1,72±0,08	1,68±0,1
Вес, кг	88,6±2,9	82,4±4,4	80,7±5,0
Расчетный ОЦК, л	5,47±0,17	5,5±0,2	5,7±0,28

Романова Е. В., Капорская Т. С., Петрова Л. М., Лужнова Н. Н., Лыскова В. А., Ребриков А. Н., Киселев И. В., Кустанович М. А., Грекина М. И., Малюшкина Е. С., Кузема Е. С., Шнайдер А. А., Коробейников И. В., Абрамович Т. Г.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ГИЙЕНА – БАРРЕ У ПАЦИЕНТКИ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ГБУЗ ордена «Знак Почета» Областная клиническая больница

Введение. Синдром Гийена — Барре — это острая аутоиммунная воспалительная полирадикулоневропатия, проявляющаяся вялыми парезами, нарушениями чувствительности, вегетативными расстройствами. В тяжелых случаях возникает паралич дыхательных мышц. Этиология до конца не известна, пусковым фактором к развитию заболевания выступают бактерии (Campylobacter Jejuni), вирусы.

Цель работы. Продемонстрировать редкий клинический случай.

Материалы и методы. Проанализирована история болезни, лабораторно-инструментальные методы исследования и лечение пациентки С. (52 г.) с диагнозом: Острый лейкоз, лимфобластный (ВП) вариант с aberrантной экспрессией CD13. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, аксонально-демиелинизирующего характера, рецидивирующее течение (синдром Гийена — Барре) в Иркутской ордена «Знак Почета» областной клинической больницы.

Результаты и обсуждение. Пациентка 52 г с диагнозом острый лейкоз проходила лечение в гематологическом отделении по протоколу «ALL-2009», ремиссия была достигнута после I фазы индукции. Через 4 месяца после начала поддерживающей терапии на фоне сохраняющейся ремиссии ОЛЛ появился прогрессирующий симметричный паралич мышц конечностей по восходящему типу, вегетативные нарушения, явления полинейропатии. Совместно с неврологами на основании характерной клинической картины и данных ликворограммы (белково-клеточная диссоциация) был установлен диагноз воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, протекающей с выраженным квадрипарезом, умеренным бульбарным

синдром, тазовыми нарушениями. Проведено 5 сеансов высокообъемного плазмафереза с положительным эффектом в виде регресса неврологической симптоматики. Через месяц после окончания экстракорпоральной гемокоррекции вновь появились явления полирадикулоневропатии, белково-клеточной диссоциации в ликворе. Терапия внутривенными иммуноглобулинами эффекта не оказала. Были возобновлены сеансы высокообъемного плазмафереза, начат прием преднизолона 30 мг/сут., проводились реабилитационные мероприятия. На фоне лечения неврологическая симптоматика регрессировала, белково-клеточная диссоциация в ликворе уменьшилась. В последующем из лечения острого лейкоза были исключены нейротоксичные препараты, интратекальные введения цитостатиков. Через 6 месяцев от достижения ответа на терапию синдрома Гийена — Барре был констатирован костномозговой рецидив В-ОЛЛ с экспрессией CD 22 и BCL 2 на 100% бластных клеток. Противорецидивное лечение включало комбинацию препаратов: инотузумаб озогамидина и венетоклакс. Ремиссии получено не было. Рецидив ОЛЛ сопровождался развитием инфекционных осложнений, синдрома полиорганной дисфункции, что привело к летальному исходу.

Заключение. Это первый в нашей клинической практике случай синдрома Гийена — Барре у пациента с острым лейкозом. Сотрудничество врачей двух специальностей: невролога и гематолога позволило установить диагноз и своевременно начать терапию редкой полирадикулоневропатии, что улучшило качество жизни пациента, позволило возобновить противоопухолевое лечение и отодвинуло сроки развития рецидива ОЛЛ.

Романовская О. А., Бакулина А. Ю., Найденова М. Ю., Зейлер Е. И., Кожемяко О. В.

АЛЛОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ДОНОРОВ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ

КГБУЗ «Краевая станция переливания крови»

Введение. Проведение скрининга антиэритроцитарных антител при обследовании доноров позволяет заблаговременно выявить их сенсibilизацию и обеспечить безопасность переливания трансфузионных сред.

Цель работы. Изучить и обобщить результаты исследований образцов крови доноров на наличие антиэритроцитарных антител за период 2014–2022 год.

Материалы и методы. Предмет исследования — образцы крови доноров, поступившие в отдел лабораторной диагностики КГБУЗ «Краевая станция переливания крови» г. Хабаровска (КГБУЗ

«КСПК»). Исследования проводили реагентом ID-DiaCell I–II–III для проведения скрининга антиэритроцитарных антител в ID-картах Liss/Coombs, производства «ДиаМед», Швейцария. Идентификацию выявленных антиэритроцитарных антител проводили реагентом ID-DiaPanel, производства «ДиаМед», Швейцария. Индекс иммунизации определен по формуле: Q=X/N×100% (где Q-индекс сенсibilизации, X — число лиц с антителами, N — число обследованных лиц).

Результаты и обсуждение. За период 2014–2022 гг. в КГБУЗ «КСПК» на наличие антиэритроцитарных антител обследовано 91118 доноров. Индекс сенсibilизации доноров к антигенам эритроцитов

за проанализированный период составил 0,27%, что соответствует данным, как отечественных, так и зарубежных авторов (таблица 1). Из числа сенсibilизированных доноров 73% — лица женского пола, что возможно является следствием их иммунизации предшествующими беременностями. Спектр антител, выявленных у доноров, довольно разнообразен (таблица 2), но наиболее часто выявляются антиэритроцитарные антитела: анти-D, анти-E, анти-K, анти-Cw (таблица 3). Применение идентификационной панели позволило выявить антиэритроцитарные антитела к минорным антигенам. Была выявлена аллосенсибилизация к антигенам: M, Jka, S, C, Leb, Кра, с, Lea. В 21,2% случаев специфичность антител установить не удалось. Анкета донора не позволяет выяснить причину сенсибилизации. Опрос после факта выявления антиэритроцитарных антител у донора в большинстве случаев невозможен. По данным литературных источников основной причиной выработки антиэритроцитарных антител является стимуляция иммунного ответа эритроцитами при беременностях и гемотрансфузиях. Известны факты выработки антител, связанные с экзогенной стимуляцией группоспецифическими субстанциями растительного, животного или бактериального и вирусного происхождения, что может объяснить наличие аллосенсибилизации у женщин, отрицающих факт беременности, и мужчин.

Заключение. Результаты наших исследований показали, что сенсибилизация доноров к антигенам эритроцитов наблюдается, как среди женщин (0,42%), так и среди мужчин (0,14%). По данным отечественных авторов частота аллосенсибилизации к антигенам эритроцитов у доноров колеблется от 0,1% до 3,4%, что соответствует полученным нами результатам и подтверждает необходимость обязательного скрининга доноров. Показатель уровня сенсибилизации и специфичность выявленных аллоиммунных антител у доноров отражают аллосенсибилизацию населения Хабаровского края в целом, что подтверждает актуальность и необходимость проведения скрининга антител реципиентам перед каждой трансфузией. Идентификация выявленных аллоиммунных антител у реципиента позволяет своевременно подобрать совместимые компоненты крови.

Таблица 1. Результаты обследования доноров на наличие антиэритроцитарных антител в КГБУЗ «КСПК» (2014–2022 гг.)

Год	Количество доноров						Год	Индекс сенсибилизации %		
	Обследованных на наличие антиэритроцитарных антител			С выявленными антиэритроцитарными антителами						
	всего	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины		Общий	мужчины	женщины
2014	10957	5379	5578	58	16	42	2014	0,53	0,3	0,75
2015	9767	4746	5021	37	12	25	2015	0,38	0,25	0,5
2016	10397	5422	4975	37	9	28	2016	0,36	0,17	0,56
2017	10280	5439	4841	22	3	19	2017	0,21	0,06	0,39
2018	9985	5205	4780	16	3	13	2018	0,16	0,06	0,27
2019	10466	5498	4968	18	9	9	2019	0,17	0,16	0,18
2020	8700	4785	3915	16	5	11	2020	0,18	0,1	0,28
2021	9569	5180	4389	18	5	13	2021	0,19	0,1	0,3
2022	10997	6094	4903	28	7	21	2022	0,25	0,11	0,43
Всего	91118	47748	43370	250	69	181	2014-2022	0,27	0,14	0,42

Таблица 2. Специфичность выявленных антиэритроцитарных антител у доноров КГБУЗ «КСПК»

Специфичность выявленных а/эр антител	% от общего количества выявленных а/эр антител за год									% от количества выявленных а/эр антител за период 2014–2022
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
Анти-D	39,66	40,54	48,65	54,55	50,00	44,44	50,00	55,56	39,29	45,20
Анти-E	15,52	8,11	13,51	9,09	12,50	0	12,50	0	0	9,20
Анти-C*	10,34	8,11	13,51	13,64	0	0	0	5,56	0	7,20
Анти-K	6,90	8,11	2,70	9,09	6,25	5,56	0	5,56	7,14	6,00
Анти-C	1,72	8,11	2,70	0	0	0	0	0	7,14	2,80
Анти-S	0	0	0	0	0	0	0	0	10,71	1,20
Анти-Jk*	0	0	0	0	6,25	0	0	5,56	3,57	1,20
Анти-Le*	0	0	0	0	6,25	0	0	0	0	0,40
Анти-DC	0	0	0	0	0	0	0	5,56	3,57	0,80
Анти-M	0	0	0	0	0	5,56	6,25	11,11	3,57	2,00
Анти-c	0	0	0	0	0	5,56	0	0	0	0,40
Анти-Le*	0	0	0	0	0	5,56	6,25	0	3,57	1,20
Анти-Kr*	0	0	0	0	0	0	0	0	7,14	0,80
Неустановленной специфичности	25,86	27,03	18,92	13,64	12,50	33,33	25,00	11,11	14,29	21,20

Таблица 3. Распределение среди доноров женщин и доноров мужчин КГБУЗ «КСПК» аллоиммунных антител наиболее часто встречающихся специфичностей

Год	Анти-D (%)			Анти-E (%)			Анти-Cw (%)			Анти-K (%)			Итого (%)		
	Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего
2014	3,45	36,21	39,66	6,90	8,62	15,52	3,45	6,90	10,35	1,72	5,17	6,89	15,52	56,90	72,42
2015	8,11	32,43	40,54	2,70	5,41	8,11	2,70	5,41	8,11	2,70	5,41	8,11	16,21	48,66	64,87
2016	8,11	40,54	48,65	5,41	8,11	13,52	5,41	8,11	13,52	0	2,70	2,70	18,93	59,46	78,39
2017	0	54,50	54,50	0	9,09	9,09	9,09	4,55	13,64	0	9,09	9,09	9,09	77,23	86,32
2018	0	50,00	50,00	0	12,50	12,50	0	0	0	0	6,25	6,25	0,00	68,75	68,75
2019	11,10	33,30	44,40	0	0	0	0	0	0	0	5,56	5,56	11,10	38,86	49,96
2020	0	50,00	50,00	11,10	0	11,10	0	0	0	0	0	0	11,10	50,00	61,10
2021	16,67	38,39	55,06	0	0	0	0	5,56	5,56	0	5,56	5,56	16,67	49,51	66,18
2022	10,71	28,57	39,28	0	0	0	0	0	0	0	7,14	7,14	10,71	35,71	46,42

Романюк Е. В., Котова Е. С., Алешина О. А., Соколов А. Н., Бессмертный Д. К., Абрамова А. В., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Грибанова Е. О., Паровичникова Е. Н.

РАЗНОНАПРАВЛЕННАЯ СМЕНА ЛИНИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Смена линии дифференцировки опухоли — редкое явление, при котором бластные клетки не соответствуют линейной принадлежности в дебюте заболевания. Чаше всего в литературе встречаются случаи трансформации лимфоидного варианта заболевания в миелоидный. Также известно, что наиболее часто переключение линии дифференцировки

происходит с перестройкой гена КМТ2А. Прогноз для таких больных крайне неблагоприятный и стандартных подходов лечения не существует.

Цель работы. Описать клинические случаи смены линии дифференцировки острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) на разных этапах терапии.

Материалы и методы. С 2018 по 2023 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России наблюдалось 6 больных ОЛЛ со сменой линии дифференцировки бластных клеток. Медиана возраста группы составила 32 (28–52) года, соотношение женщин и мужчин 2:4. Т-клеточный вариант ОЛЛ был установлен у 4 (66,7%) больных: ЕТР — 1, ТП — 2, ТП–III — 1, у 2 (33,3%) больных ВІ-вариант ОЛЛ. Комплексный кариотип был обнаружен у 3-х больных с Т-ОЛЛ, а t(4;11) у 2-х с В-ОЛЛ. Всем больным 1-ю терапию проводили по протоколу «ОЛЛ-2016». На 70-й день у 3-х больных минимальная остаточная болезнь (МОБ) не выявлена, а у 3-х — констатировано первично-резистентное течение заболевания, после чего была проведена терапия спасения и достигнута ремиссия. Всем больным была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Результаты и обсуждение. Медиана времени смены линии дифференцировки в группе составила 16 (1–32) месяцев. Четверым больным диагноз ОМЛ был установлен на разных сроках посттрансплантационного периода. У больного № 5 констатирована смена линии

дифференцировки на 29-й день протокола «ОЛЛ-2016» (табл.). У больного № 4 была трансформация в МДС после 22 курса поддерживающей терапии по протоколу «ОЛЛ-2016», а диагноз ОМЛ — на +3 месяце после алло-ТГСК (таб.1). Всем больным проводили терапию ОМЛ, в результате которой: 4 (66,6%) больных скончались от резистентного течения основного заболевания и инфекционных осложнений, у 1 (16,7%) больного не достигнута ремиссия после 1 курса Аза+Ven и только у 1 (16,7%) больного сохраняется МОБ-негативная ремиссия заболевания на сроке +5 лет после алло-ТГСК.

Заключение. Смена линии дифференцировки может развиваться на любом этапе терапии, даже после алло-ТГСК. Учитывая, что в данной группе больных в дебюте заболевания преобладает фенотип из ранних предшественников (ЕТР, ТП, ВІ-варианты ОЛЛ), то высока вероятность развития смены линии дифференцировки. Таким образом, в случае рецидива острого лейкоза важным является необходимость комплексного исследования (иммунофенотипирование, цитогенетическое исследование).

Таблица. Характеристика группы больных со сменой линии дифференцировки

№ больного	Возраст	Пол	Дебют заболевания				После смены линии дифференцировки				Алло-ТГСК выполнена	Период наблюдения (мес.)	Исход	
			Диагноз	ИФТ	СЦИ+FISH	Проводимая терапия	МОБ статус на 70-й день	Диагноз	ИФТ	СЦИ+FISH				Проводимая терапия
1	28	ж	ТП-ОЛЛ, near-ЕТР	CD45+ CD34+ CD117+ HLA-DR+ CD99+ CD11a+ CD13+ CD19low+ Cy CD79alow+ CD5+ CD7+ CD56+ Cy CD3+ BCL-2+ BCLXL+	Дериват хромосомы 9, 17 (с делецией гена TP53/17p13); трисомия по хромосомам 3, 15, 16; моносомия по хромосоме 7; маркерные хромосомы.	Протокол "ОЛЛ-2016", Незарабин+Циклофосфамид+Этопозид+Венетоклакс, Лефлуномид	МОБ+	ОМЛ	CD45low+ CD34+ CD117+ HLA-DR+ CD99+ CD38+ CD11a+ CD13+ CD33+ CD71+ CD105+ CD5+ CD7+ CD123+ BCL-2+	Перестройка PDGFRA/4q12, два доп. сигнала от региона 4q12 и по доп. сигнал от локуса гена PDGFRB/5q32-33. Делеция гена TP53/17p13.	Азатиодин+Венетоклакс+ Дазатиноб, Изагуксимаб+Венетоклакс+Иматиниб, Кладрибин+Митоксантрон+Цитарабин+Венетоклакс	до смены линии дифференцировки	21	Умер
2	31	м	ЕТР-ОЛЛ	CD45+ CD34+ HLA-DR+ CD99+ CD38+ CD11c+ CD33+ CD7+ Cy CD3+	Клон с трисомией по хромосоме 21. Один митоз с транслокацией t(11;13). Транслокация гена MLL/11q23 не выявлена	Протокол "ОЛЛ-2016"	МОБ-	Мегакарио-бластный лейкоз	CD45+ CD13+ CD33+ CD41a+ CD61+	47,XY, der(9)+21[5]/46,X,-Y, der(9),+21[7]/46,XX[8]	1 курс Децитабин+Венетоклакс, 1 курс малые дозы цитарабина	до смены линии дифференцировки	21	Умер
3	33	ж	ТП/III ОЛЛ	CD45+CD34+CD117+CD99+CD13+CD33+cyCD79a+CD5+CD7+cyCD3+	Дериват хромосомы 10, делеция короткого плеча хромосомы 9 (потеря гена p16), делеция длинного плеча хромосомы 5.	Протокол "ОЛЛ-2016", 3 курса "незарабин+циклофосфамид+этопозид"	МОБ+	Острый эритробластный лейкоз	CD117+ CD13+ CD33+ CD36+ CD71+ CD105+ GPA+ CD4+	Трисомия по хромосомам 3, 5, 12, 20; моносомия по хромосомам 11 и 14, делеция длинного плеча хромосомы 9; дериваты хромосом 3, 10, маркерные хромосомы.	2 курса децитабин+венетоклакс, 2 курса ТЛД+азатиодин, 2 курса МДЦ	до смены линии дифференцировки	39	Умер
4	41	м	ТП-ОЛЛ	CD45low+ Tdt+ CD99+ CD38+ CD13+ Cy CD79a+ CD5+ CD7+ Cy CD3+ BCL-2+	Дериват хромосом Y, 7; делеция короткого плеча хромосомы 12 (или транслокацией t(12;?))	Протокол "ОЛЛ-2016"	МОБ-	ОМЛ	CD45low+ CD34+ CD117+ HLA-DR+ NG2+ CD38+ CD11a+ CD13+ CD16+ CD33low+ CD4low+ iCD41a- iCD61- CD42b-	Моносомия по хромосомам 7, 17 (с потерей гена TP53), 4, 9, 16; маркерная хромосома. Дополнительный сигнал от локуса гена MLL/KMT2A)/11q23 (трисомия 11) или дупликация локуса гена MLL(KMT2A)/11q23).	Азатиодин-Венетоклакс	после смены линии дифференцировки	33	Продолжает лечение
5	52	м	ВІ-ОЛЛ с мутацией MLL	CD45low+ CD58+ CD81+ NG2+ CD38+ CD15low+ CD19+ CD22low+ Cy CD22low+ Cy CD79a+ BCL-2+	46,XY,t(4;11)(q21;q23)[17]/46,XY[3] Транслокация t(4;11)(q21;q23).	Протокол "ОЛЛ-2016"	МОБ+	ОМЛ	CD45+ HLA-DR+ CD38+ CD11a+ CD11b(bright)+ CD11c+ CD13+ CD14+ CD15low+ CD33bright+ CD36+ CD64bright+ Lysozyme+ CD4+ CD56+ CD123+ CD85j+ CD85k+	Транслокация с вовлечением локуса гена MLL/11q23. Мутация в гене KRAS Q61H.	3 курса FLAG-IIda+Венетоклакс, 1 курс "7+3", терапия траметинином	после смены линии дифференцировки	11	Умер
6	30	м	ВІ-ОЛЛ с мутацией MLL	CD45+CD34+CD38+CD58+NG2+CD15+CD19+cyCD79a+	46,XY,t(4;11)(q21;q23)[16]/47,XY[4]. Транслокация t(4;11)(q21;q23).	Протокол "ОЛЛ-2016"	МОБ-	ОМЛ	CD45hi+CD13+CD14+CD15+CD33+CD11c+ CD11b+CD64+HLA-DR+CD36low+CD16-CD34-CD117-	Транслокация с вовлечением локуса гена MLL/11q23 с субклонами с 1-2 дополнительными амплификатами теломерной части локуса гена MLL/q123.	2 курса FLARMito	после смены линии дифференцировки	74	Ремиссия заболевания на +5 лет после алло-ТГСК

Примечание: алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ИФТ — иммунофенотипирование, МДЦ — малые дозы цитарабина, МОБ — минимальная остаточная болезнь, ТЛД — трансфузии лимфоцитов донора, СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование.

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

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ТРАНСФУЗИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В КАЧЕСТВЕ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ГИПОФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России

Введение. Тяжелая гипопункция трансплантата (тГФТ) является жизнеугрожающим осложнением после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Одним из терапевтических вариантов является дополнительная трансфузия гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Цель работы. Оценить эффективность, общую и бессобытийную выживаемость после применения дополнительной трансфузии ГСК у пациентов с тГФТ.

Материалы и методы. В исследование включены 24 пациента (17 мужчин, 7 женщин) с острыми лимфобластными лейкозами (n=6),

острыми миелоидными лейкозами (n=4), миелопролиферативными заболеваниями (n=4) и миелодиспластическим синдромом (n=4), хроническим миелолейкозом (n=3), неходжкинской лимфомой (n=2), тяжелой апластической анемией (n=1), которым была выполнена дополнительная трансфузия ГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Медиана возраста больных составила 23 года (18–56). Алло-ТГСК были выполнены от неродственных полностью HLA-совместимых (n=10) и частично HLA-совместимых (n=2) доноров, от родственных HLA-совместимых (n=7) и гаплоидентичных (n=5) доноров. Показанием для дополнительной трансфузии

ГСК служила тГФТ ($n=19$), тГФТ на фоне смешанного химеризма ($n=5$). Медиана времени между первой алло-ТГСК и дополнительной трансфузией ГСК составила 104 дня (35–197). Источником ГСК служил костный мозг в 8 случаях, СКПК в 16, селекция CD34⁺ клеток была выполнена в 2 случаях. Медиана количества CD34⁺ клеток составила 2,2 (0,9–7,4) × 10⁶/кг.

Результаты и обсуждение. Восстановление гемопоэза после дополнительной трансфузии ГСК было достигнуто у 13 больных (54%). Медиана времени до восстановления гемопоэза составила 22 дня (8–105). Острая реакция «трансплантат против хозяина» после дополнительной трансфузии ГСК развилась в 8 случаях с кумулятивной

частотой 39% (95% ДИ, 22–63). Кумулятивная частота рецидивов за 1 год составила 13% (95% ДИ, 5–36). Время от дополнительной трансфузии ГСК до рецидива варьировало от 14 до 30 дней. Кумулятивная частота безрецидивной летальности составила 28% (95% ДИ, 14–53). Отторжение в 2 случаях (через 29 и 118 дней). Однолетняя ОВ составила 62% (95% ДИ, 39–78).

Закключение. Настоящее ретроспективное исследование подтвердило эффективность и ограничения дополнительных трансфузий ГСК при тяжелой гипопункции трансплантата. Полученные данные являются основой для дальнейших проспективных исследований с целью снижения частоты РТПХ, профилактики отторжения и рецидивов.

Рудакова Т. А., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Цветков Н. Ю., Юровская К. С., Муслимова К. В., Владовская М. Д., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОИДНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России

Введение. Прогноз пациентов с резистентным течением миелоидных новообразований крайне неблагоприятен. Единственным радикальным методом лечения является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) может рассматриваться как терапия спасения у данной когорты пациентов.

Цель работы. Оценить эффективность гапло-ТГСК у пациентов с миелоидными новообразованиями.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных 34 пациентов с миелоидными новообразованиями, которым была проведена гапло-ТГСК в 2008–2023 гг. (таблица). Медиана возраста на момент трансплантации — 43 года (18–62). Статус вне ремиссии был у 32 (94%) пациентов. Медиана наблюдения после гапло-ТГСК составила 74 (10–3096) дней.

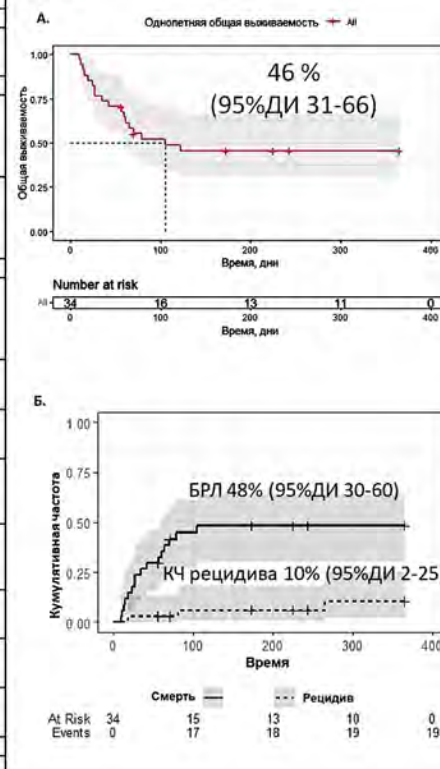
Результаты и обсуждение. Приживление трансплантата достигнуто у 21 пациентов с кумулятивной частотой (КЧ) достижения абсолютного числа нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ 73% (95% ДИ, 31–92) и медианой времени — 23 (10–33) дней. КЧ ОРТПХ — 30% (95% ДИ, 14–47), 3–4 степени — 12% (95% ДИ, 3–27), хронической РТПХ — 18% (95% ДИ 6–35). Веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ) развилась у 2 пациентов (6%), тромботическая микроангиопатия (ТМА) — у 4 (12%). Инфекционные эпизоды были зарегистрированы у 25 пациентов с КЧ бактериального сепсиса 60% (95% ДИ, 41–75) в течение 1 года. Вирусная реактивация имела место в 14 случаях с КЧ 45% (95% ДИ, 26–62) в течение года. Всего умерло 20 (59%) пациентов. Причиной смерти были инфекционные осложнения ($n=13$), кровотечение ($n=2$), рецидив/прогрессия ($n=2$), РТПХ ($n=1$), ВОБ ($n=1$), ТМА ($n=1$). Однолетняя общая выживаемость (ОВ) составила 46% (95% ДИ, 31–66), безрецидивная летальность (БРЛ) — 48% (95%

ДИ 30–60), безрецидивная выживаемость — 41% (ДИ 95%, 27–63) (рисунок 1), однолетняя бессобытийная выживаемость (событие: рецидив, острая РТПХ 3–4 степени) — 20% (ДИ 95%, 10–41). При однофакторном анализе взаимосвязь ОВ была выявлена с индексом по шкале Karnofsky: 60% (95%ДИ, 42–86) при ≥ 80 vs. 14% (95%ДИ, 2–88), $p=0,008$ и источником трансплантата: при СКПК 55% (95%ДИ 38–80), а при КМ 15% (95%ДИ 3–80), $p=0,02$.

Закключение. Гапло-ТГСК у пациентов с миелоидными новообразованиями в активном статусе заболевания сопряжена с высоким риском неблагоприятного исхода и должна рассматриваться с осторожностью в рамках индивидуализированного подхода.

Таблица 1.	Характеристика, n(%)	Количество пациентов
Возраст (диапазон)		42 (24–59)
Пол		
Женщины		18 (53)
Мужчины		16 (47)
Диагноз и статус заболевания		
Хронический миелолейкоз		13 (38)
Хроническая фаза I		1 (3)
Хроническая фаза > I		7 (20)
Фаза акселерации		3 (9)
Бластный криз		2 (6)
Миелодиспластический синдром		14 (41)
Частичный ответ		1 (3)
Трансформация из апластической анемии		2 (6)
Активное заболевание		11 (32)
Миелофиброз		7 (21)
НССТ-Ст:		
0		13 (38)
1		11 (33)
2		4 (13)
Нет данных		10 (26)
Karnofsky:		
≥ 80		21 (62)
< 80		13 (38)
HLA:		
5 из 10		21 (62)
более 5 из 10		13
Режим кондиционирования		
Флударабин+бусульфид		25 (73)
Флударабин+бусульфид+другое		4 (12)
Флударабин+другое		5 (15)
Доза бусульфид		
8 мг		4 (16)
10 мг		20 (80)
12 мг		1 (4)
Профилактика РТПХ		
Циклофосфид+другие агенты		30 (88)
Другие режимы		4 (12)
Источник трансплантата		
Костный мозг		10 (30)
Стеловые клетки периферической крови		23 (70)
Пол донора		
Женский		15 (44)
Мужской		19 (56)
Количество NC, 10 ⁶ /кг		8.18 (2.00–22.0)
Количество CD34+клеток, 10 ⁶ /кг		7.09 (2.10–11.9)

Рисунок 1.



ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Заключение. ИФТ может предоставить дополнительную информацию при В-клеточных крупноклеточных лимфомах о вовлечении костного мозга, лейкоемизации и нейролейкемии, что важно для определения клинической тактики.

Метод исследования	Результат
Гисто/ИГХ	опухолевая популяция выявлена
ИФТ	опухолевая популяция не выявлена
ПЦР	опухолевая популяция выявлена

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует успешное эндопротезирование коленного сустава на фоне гемостатической поддержки препаратом Октаплекс у пациентки с тяжелым течением редкого нарушения свертывания крови — гипопроконвертинемия.

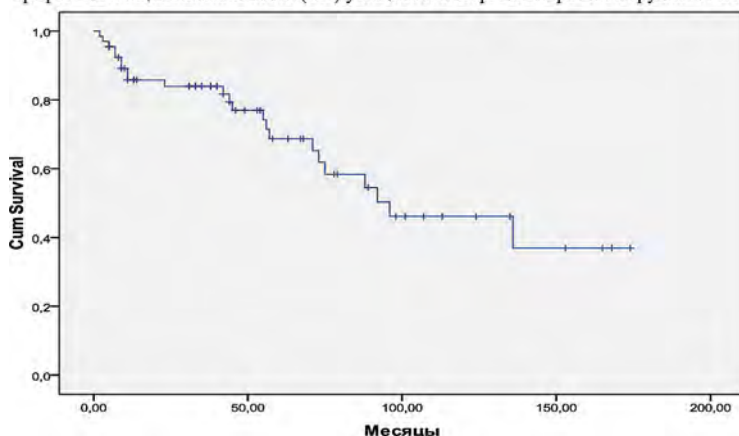
Савосина Н. А., Барях Е. А., Иванова Д. Д., Марьин Д. С., Мисюрин Е. Н.

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ, РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

ГБУ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) является наиболее курable лимфопролиферативным заболеванием. При проведении программной риск-адаптированной терапии 5-летняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) составляет 76,8–57,5%, общая выживаемость (ОВ) достигает 90%. Заболевание возникает в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16–35 лет. В то же время терапия пациентов старшей возрастной группы представляет большую сложность. К особенностям ЛХ пожилых относятся короткий анамнез и агрессивное течение, преобладание генерализованных стадий заболевания, неблагоприятного гистологического варианта (лимфоидное преобладание классической ЛХ), коморбидность, худший прогноз при проведении стандартных схем противоопухолевой терапии, а также выраженная гематологическая и негематологическая токсичность, снижающая возможность проведения терапии в адекватных дозах и соблюдением тайминга. В большинстве исследований по ЛХ анализируются молодые пациенты. Вопросы терапии пациентов старшей возрастной группы остаются дискуссионными.

График 1. «Общая выживаемость (ОВ) у пациентов старшей возрастной группы с ЛХ»



Цель работы. Основной целью исследования явился анализ ЛХ пожилых, определение клинических особенностей, течения заболевания и оценка эффективности проводимой терапии в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы 67 пациентов ЛХ в возрасте от 60 до 92 лет (медиана 65 лет), внесенных в Московский онкологический регистр. Диагноз ЛХ установлен в период с 2005 по 2023 г. Лимфоидное преобладание классической лимфомы Ходжкина CD20⁺, EBV⁺ диагностировано у 45% пациентов, распространенные стадии заболевания — у 57%, ECOG ≥ 2 — у 61,1% больных. В 13,4% случаев ЛХ диагностирована в рамках метастатического онкологического заболевания и в 4,5% — в комбинации с другой гематологической патологией.

Результаты и обсуждение. 7,4% пациентов погибли до начала химиотерапевтического воздействия. В 92,5% случаев применялась различные схемы химиотерапии, а в 28,1% — в комбинации с лучевой терапией. Схемы лечения, проводимые в первой линии указаны в таблице. Обращает на себя внимание высокий процент непрограммной терапии, что связано с тяжелым состоянием пациентов, коморбидностью и отсутствием высокоэффективных схем терапии для пожилых ЛХ. 5-летняя выживаемость без прогрессирования (БПВ) составила 62,1%, а общая выживаемость (ОВ) — 65,2% (рис.).

Заключение. ЛХ пожилых — отдельная нозологическая группа пациентов, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом и требующая новых подходов к терапии. Наиболее перспективной опцией представляется использование ингибиторов контрольных точек.

Таблица. «Схемы химиотерапии, применяемые в первой линии с оценкой развития прогрессии и рецидива ЛХ»

Программы ХТ	Общее количество пациентов (%)	Прогрессирование	Рецидив
ABVD/AVD (+/-R)	46 (68,7%)	7 (7,4%)	12 (17,9%)
BEACOPP/EACODD	7 (10,4%)	0	0
Нестандартные схемы терапии (R-CHOP, RB, IVDG и др)	11 (16,4%)	3 (4,5%)	1 (1,5%)
Схемы, содержащие Bv или Nivo	5 (7,4%)	1 (1,5%)	0

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

СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ УГНЕТАЮТ РОСТ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Попытки выделить мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) из костного мозга (КМ) больных острыми лейкозами (ОЛ) в некоторых случаях оказываются неуспешными. Одна из возможных причин — системные изменения в организме, вызванные лейкозом. Такие нарушения, влияющие в том числе на строение костного мозга и МСК, могут быть отражены в крови пациентов. Известно, что рост МСК зависит от добавляемой в среду сыворотки.

Цель работы. Изучить влияние сыворотки крови пациентов с ОЛ на рост МСК здоровых доноров.

Материалы и методы. Образцы крови и КМ были получены от здоровых доноров и пациентов с ОЛ после подписания информированного согласия. МСК из КМ здоровых доноров, полученные стандартным методом, на 2–3 пассажах рассаживали в 96-луночные платы по 1000 клеток на ячейку и культивировали в течение 7 дней в присутствии 10% сыворотки. Для анализа роста и пролиферации клеток проводили МТТ-тест. Были проанализированы сыворотки 73 пациентов с ОЛ (47 ОМЛ и 26 ОЛЛ) до начала лечения и по достижению ремиссии, и 36 образцов сывороток пациентов до и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) (20 ОМЛ и 17 ОЛЛ). В качестве контроля использовали сыворотку 16 здоровых доноров.

Результаты и обсуждение. МСК здоровых доноров росли значительно хуже в присутствии сыворотки больных по сравнению

с сыворотками здоровых доноров (OD=0,97). При этом сыворотки больных, МСК которых не росли (OD=0,37), значительно сильнее угнетали рост клеток по сравнению с сыворотками больных, от которых удалось получить МСК (OD=0,72). На основании этих результатов была поставлена задача изучить, различается ли влияние сывороток пациентов, полученных на различных стадиях лечения и от больных разными вариантами ОЛ — ОМЛ и ОЛЛ, на МСК здоровых доноров. Сыворотки больных как ОМЛ, так и ОЛЛ угнетали рост донорских МСК на всех проанализированных этапах (до лечения, по достижению ремиссии и при развитии рецидива) (см. Таблицу). При ОМЛ сыворотки пациентов в ремиссии позволяли МСК донора расти достоверно лучше, чем сыворотки больных до лечения ($p=0,0011$), тогда как сыворотки пациентов с ОЛЛ до лечения не отличались по своему эффекту от полученных в ремиссии. Сыворотки больных после алло-ТГСК угнетали рост МСК донора сильнее, чем до трансплантации ($p=0,0079$ при ОМЛ и $p=0,0338$ при ОЛЛ). Эффекты сывороток больных ОМЛ и ОЛЛ на одних и тех же этапах лечения достоверно не различались. Сыворотки больных ОЛ угнетают рост МСК. Это может быть связано с недостатком необходимых для стромы КМ ростовых факторов или присутствием ингибиторов, выделяемых опухолевыми клетками. В пользу наличия ингибиторов свидетельствует то, что при переносе КМ больных ОЛ в культуру в некоторых случаях МСК не вырастают,

причем сыворотки таких больных угнетают рост МСК здоровых доноров сильнее.

Заключение. Выявлено присутствие в сыворотке крови больных ОЛ факторов, подавляющих рост стромальных клеток КМ. Возможно, эти факторы оказывают системное влияние на организм пациентов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00018, <https://rscf.ru/project/22-15-00018/>).

Таблица. Рост МСК донора в присутствии 10% сыворотки больных ОЛ

	До лечения	В ремиссии	В рецидиве	До алло-ТГСК	После алло-ТГСК
ОМЛ	0,30±0,17*	0,41±0,19*	0,28±0,12*	0,44±0,21*	0,28±0,16*
ОЛЛ	0,34±0,15*	0,36±0,18*	0,38±0,22	0,46±0,28*	0,27±0,11*

Представлены данные по оптической плотности, полученные в МТТ-тесте, в виде среднего ± стандартное отклонение. * Достоверное снижение по отношению к контрольной группе (10 здоровых доноров, OD=0,65±0,25).

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

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКИЕ ОССИФИКАТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гетеротопическая оссификация — процесс формирования костной ткани (остеогенез) в не типичных местах — в мягких тканях, в норме не имеющих остеогенных свойств. Причины неизвестны. Источником образования гетеротопических оссификатов могут является соединительнотканые элементы суставов (связки, капсула и короткие мышцы), мелкие костные фрагменты образующиеся в момент травмы. Основным предрасполагающим условием развития оссификатов являются гематомы. Формирование гетеротопических оссификатов у пациентов, страдающих гемофилией, наиболее часто являются следствием рецидивирующих кровоизлияний в суставы и межмышечных гематом.

Цель работы. Оценить результаты хирургического лечения гетеротопических оссификатов у пациентов с гемофилией.

Материалы и методы. Пациент Ж., 32 лет. Жалобы на боль и выраженное ограничение движений в правом тазобедренном суставе. Страдает тяжелой формой гемофилии А, осложненной наличием ингибитора. Частые рецидивы кровоизлияний практически во все крупные суставы, гематомы мягких тканей различной локализации. На фоне физической нагрузки у пациент развилась забрюшинная гематома справа, проводилось консервативное лечение препаратом эптакон альфа активированный. Спусти некоторое время появились ограничения движений в правом тазобедренном суставе. Постепенно ограничения движений нарастали. Пациент передвигается самостоятельно, сильно хромя на правую ногу. Выраженное ограничение движений и боль в правом тазобедренном суставе. При рентгенологическом обследовании выявлены массивные костные оссификаты по переднелатеральной

поверхности тазобедренного сустава. На фоне заместительной гемостатической терапии препаратом эптакон альфа активированный было выполнено оперативное вмешательство в объеме частичной резекции оссификата в области правого тазобедренного сустава. Пациент Ш., 18 лет. Жалобы при поступлении: боль и ограничение движений в правом тазобедренном суставе, укорочение правой ноги на 5 см (за счет перекоса таза). Страдает тяжелой формой гемофилии В. Ухудшение состояния отметил летом 2023 г., когда образовалась гематома по в в/3 бедра, после регресса гематомы на фоне гемостатической терапии отметил изменение походки, выраженную хромоту в правой ноге, чувство дискомфорта в области левого тазобедренного сустава. При рентгенографии правого тазобедренного сустава. В проекции мягких тканей кнутри от малого вертела визуализируется тень неоднородной костной плотности, неправильной вытянутой формы, с четкими, ровными конурами. На фоне заместительной гемостатической терапии препаратом фактора IX, было выполнено оперативное вмешательство в объеме тотальной резекции оссификата.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного оперативного лечения в обоих представленных случаях было достигнуто увеличение объема движений в суставе. Движения в суставе безболезненные. На фоне проводимых занятия ЛФК восстановление нормальной походки.

Заключение. Частые рецидивирующие кровоизлияния у пациентов с гемофилией способствуют развитию ГО. Основным способом профилактики такого осложнения как ГО, у пациентов с гемофилией, является проведение своевременно адекватной заместительной гемостатической терапии.

Сайдудлаева И. С., Дроков М. Ю., Туполева Т. А., Тихомиров Д. С., Солдатова Т. А., Демин М. В., Довыденко М. В., Михальцова Е. Д., Попова Н. Н., Конова З. В., Караваева О. С., Масликова У. В., Омарова Ф. А., Кольгаева Э. И., Карасева Л. А., Миронова Д. А., Дубняк Д. С., Королева О. М., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Покровская О. С., Паровичникова Е. Н.

ВЛИЯНИЕ ВГЧ-6А/В-ИНФЕКЦИИ НА РАЗВИТИЕ ОСТРОЙ РТПХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Наряду с ежегодным увеличением количества выполняемых трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), увеличивается и частота посттрансплантационных осложнений. Успешное и устойчивое восстановление CD4⁺ Т-клеток ассоциируется с повышением выживаемости после алло-ТГСК. Однако оппортунистические инфекции, в том числе ВГЧ-6А/В-инфекция, могут негативно влиять на время и степень восстановления иммунитета. В раннем периоде после алло-ТГСК, когда происходит реактивация ВГЧ-6А/В, большинство реагирующих Т-клеток будут периферическими пролиферирующими Т-клетками. Это может привести не только к специфическим иммунным реакциям, но и из-за провоспалительной среды также к прямой или косвенной пролиферации и активации аллореактивных клонов Т-клеток.

Цель работы. Изучить влияние ВГЧ-6А/В-инфекции на развитие острой РТПХ.

Материалы и методы. В исследование было включено 313 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК в период с января 2019 года по август 2022 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

Результаты и обсуждение. Полученные данные показали, что наличие репликации ВГЧ-6А/В на сроке до +30 дня и с +30 по +90 дни ассоциировано с развитием острой РТПХ ($p<0,045$ и $p<0,001$ соответственно) (рис. 1).

Заключение. Все исследования подтверждают связь между острой РТПХ и реактивацией ВГЧ-6А/В, однако не дают однозначный ответ об их временной взаимосвязи. Изучение роли специфических иммунных реакций, связанных с ВГЧ-6А/В, после алло-ТГСК может предоставить больше информации о связи РТПХ с реактивацией вируса.

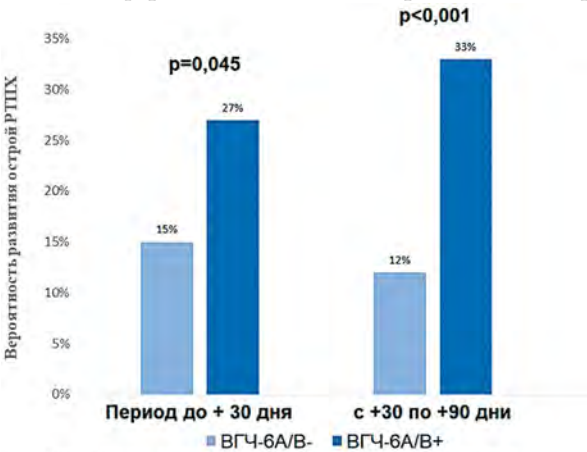


Рис. 1. Влияние ВГЧ-6А/В-инфекции на развитие острой РТПХ

Саломашкина В. В.¹, Пшеничникова О. С.¹, Перица Ф. Г.², Сурина В. Л.¹

СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ГЕМОФИЛИИ А, ВЫЗВАННОЙ ВСТАВКОЙ МОБИЛЬНОГО ЭЛЕМЕНТА В ЭКЗОН 14 ГЕНА F8

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, ²ОДКБ № 1, Екатеринбург

Введение. Патогенные варианты, вызывающие гемофилию А (ГА), в основном представляют собой уникальные события *de novo*, чаще всего это однонуклеотидные замены. Случаи крупных инсерций при ГА редки, а случаев вставки мобильных элементов до сих пор не было описано.

Цель работы. Подробная характеристика мобильного элемента, встроившегося в кодирующую область гена F8.

Материалы и методы. ДНК выделяли из цельной крови стандартным фенол-хлороформным методом. Проверка распространённых инверсий inv22 и inv1 проводилась с использованием ранее описанных праймеров (Bagnall et al., 2006; Bagnall et al., 2002). Секвенирование по Сэнгеру всех функционально важных участков гена F8 проводили с использованием праймеров, разработанных ранее в нашей лаборатории (Salomashkina et al., 2022).

Результаты и обсуждение. Пациент с тяжелой формой ГА (FVIII:C<1%, отсутствие ингибиторов в анамнезе) был направлен в наш центр для генетической консультации. В ход поиска мутации у него не было обнаружено инверсий, однонуклеотидных вариантов или делеций, однако было замечено устойчивое отсутствие амплификации фрагмента 14-го экзона между позициями с.2940 и с.3183. После изменения условий амплификации с учетом возможной вставки ГЦ-богатого фрагмента и при использовании ПЦР-системы для длинных фрагментов был амплифицирован экзон 14 гена F8 целиком. Полученный фрагмент был примерно на 1500 п.н. длиннее, чем ожидалось. После секвенирования по Сэнгеру мы идентифицировали вставку человеческого ретротранспозона SINE-VNTR-Alu (SVA) семейства

Е между нуклеотидами с.3117 и с.3118, фланкированную дупликацией целевой последовательности длиной 15 п.н. (нуклеотиды с.3103–3117). Точную длину вставленного мобильного элемента невозможно определить из-за сложной повторяющейся структуры SVA и длинного поли-А-хвоста, которые препятствуют секвенированию. Мобильные элементы ДНК распространены по всему геному человека и обычно их называют «мусорной» ДНК. В тех случаях, когда они встраиваются в кодирующие области, они приводят к большим делециям, сдвигу рамки считывания, преждевременной термации трансляции или aberrantному сплайсингу (см. синдром Барде — Бидля, синдром Линча, нейрофиброматоз типа 1 и т. д.). Есть сообщение о вставке SVA_F в экзон гена F9, вызвавшей гемофилию В, однако до сих пор не было сообщений о подобных событиях для гена F8. В нашем случае SVA_E был вставлен в антисмысловую ориентацию — характерный хвост — поли-Т-тракт, расположенный за позицией с.3117, содержит как минимум 54 последовательных тимина. Вставка вырожденного мобильного элемента такой длины неизбежно должна приводить к тяжелой форме ГА, что соответствует клинической картине пациента. Ни один из известных SVA элементов в геноме человека не был полностью идентичен описываемой нами вставке, однако в двух SVA, расположенных на хромосомах 12 и 22, гомологичные фрагменты отличались от нее на один нуклеотид. Таким образом, мы не можем точно установить, из какой части генома происходит мобильный элемент, вставившийся в экзон 14 гена F8.

Заключение. Впервые обнаружена и подробно охарактеризована инсерция мобильного элемента SVA в кодирующую последовательность гена F8, приводящая к тяжелой форме гемофилии А.

Самойлова Е. В., Миронова Т. П., Давыдкин И. Л., Наумова К. В., Степанова Т. Ю., Кривова С. П.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНОТИПОВ Lys198Asn EDN1 rs5370 И УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Введение. Эндотелин-1 (ЭТ-1) — мощный сосудосуживающий пептид, продуцируемый эндотелиальными клетками. Следствием его повышенной продукции может стать развитие окислительного стресса и воспалительного процесса в сосудистой стенке с последующим развитием эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция и сосудистый окислительный стресс — предикторы прогрессирования атеросклероза и связаны с повышением частоты сердечно-сосудистых событий. В связи с вышесказанным становится актуальным изучение генетической предрасположенности к увеличению сывороточного ЭТ-1. Известно о нескольких единичных нуклеотидных полиморфизмах гена ЭТ-1, но только два из них считаются наиболее тесно связанным с патофизиологией сердечно-сосудистых заболеваний — rs5370 и rs10478694. rs5370 содержит замену (G/T) и (Lys/Asn) в кодоне 198 экзона 5 ЭТ-1. Генотип GG — дикий тип, TT — мутантный тип и GT — гетерозигота.

Цель работы. Оценить влияние генотипов Lys198Asn EDN1 rs5370 на уровень сывороточного ЭТ-1 у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой (ММ) до начала противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 42 пациента с ММ IIА стадии по Durie-Salmon в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) 1 степени, образовавшие исследуемую группу и 44 пациента с АГ 1 степени, вошедших в контрольную группу, сопоставимых по полу и возрасту. Проводилась оценка содержания сывороточного ЭТ-1 и однонуклеотидного полиморфизма Lys198Asn EDN1 rs5370 на основании данных метода ИФА и ПЦР. Исследования проводили с помощью лабораторного набора «CEA482Hu, Cloud-Clone Corp.» (США) и «SNP-Экспресс-Кардиогенетика» (Россия), соответственно.

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. У всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение. При анализе концентрации сывороточного ЭТ-1 в сравниваемых группах, были установлены существенные различия ($p<0,001$). В основной группе концентрация ЭТ-1 составила $305,86 \pm 90,21$ пг/мл [95%; 276,03 — 329,68], в то время как в контрольной группе данный параметр составил $227,21 \pm 87,85$ пг/мл [95%; 200,81 — 253,51], что значительно ближе к референсным значениям (8,5–45,1 пг/мл). В результате анализа генотипов исследуемых групп на наличие полиморфизма в гене ЭТ-1 (Lys198Asn EDN1 rs5370) были выявлены статистически значимые различия ($p=0,040$). В исследуемой группе распределение генотипов было следующим: дикий тип составил 14,29%, мутантный тип—28,57%, гетерозигота — 57,14%. В то время как в контрольной группе оно выглядело иначе: 38,64%, 25,00% и 36,36%, соответственно. При анализе зависимости

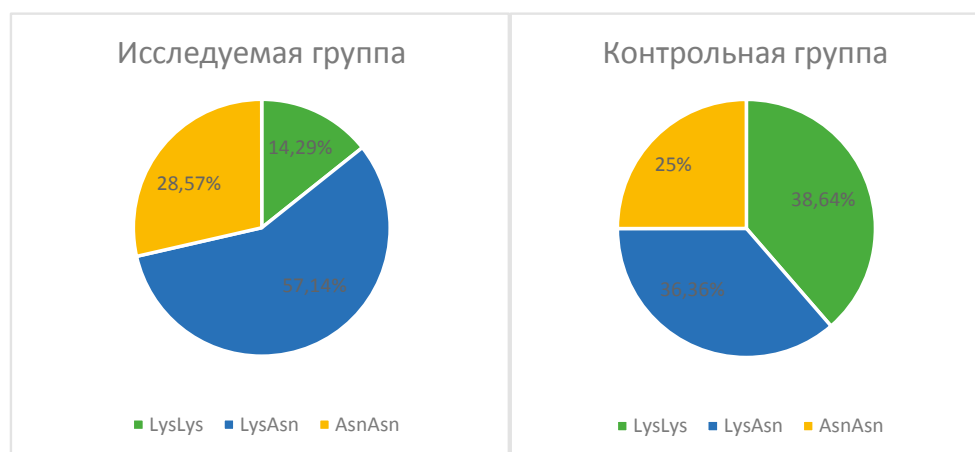


Рис. Концентрация ЭТ-1 в зависимости от генотипа Lys198Asn EDN1 rs5370.

сывороточной концентрации ЭТ-1 от генотипа Lys198Asn EDN1 rs5370 были выявлены статистически значимые различия ($p=0,00018$). Дикому типу соответствовала концентрация ЭТ-1 $204,77 \pm 91,05$ пг/мл [95%; 162,15 — 247,39], мутантному типу — $320,94 \pm 83,84$ пг/мл [95%; 277,33 — 356,54] и гетерозиготе — $261,02 \pm 90,73$ [95%; 234,13 — 290,92].

Заключение. У больных ММ наблюдается более высокая концентрация сывороточного ЭТ-1 при сравнении с пациентами без ММ, что соответствует превалированию мутантного и гетерозиготного типа Lys198Asn EDN1 rs5370.

Таблица 1. Концентрации сывороточного ЭТ-1

Категория	Исследуемая группа, n=42	Контрольная группа, n=44	p
ЭТ-1, пг/мл			
M ± SD	305,86 ± 90,21	227,21 ± 87,85	<0,001*
95% ДИ	276,03–329,68	200,81–253,51	

Примечание. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), p — значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, ЭТ-1 — эндотелин-1.
* — различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

Таблица 2. Распределение генотипов Lys198Asn EDN1 rs5370 в исследуемых группах

Показатель	Категории	Наличие ММ		p
		Контрольная группа, n=44	Исследуемая группа, n=42	
Lys198Asn EDN1 rs5370	LysLys	17 (38,64)	6 (14,29)	0,040*
	LysAsn	16 (36,36)	24 (57,14)	
	AsnAsn	11 (25,00)	12 (28,57)	

* — различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

Таблица 3. Концентрация ЭТ-1 в зависимости от генотипа Lys198Asn EDN1 rs5370

Показатель	Категории	Эндотелин-1 (пг/мл)		p
		M ± SD	95% ДИ	
Lys198Asn EDN1 rs5370	LysLys	204,77 ± 91,05	162,15–247,39	0,00018* pAsnAsn — LysAsn=0,027000 pAsnAsn — LysLys=0,001000
	LysAsn	261,02 ± 90,73	234,13–290,92	
	AsnAsn	320,94 ± 83,84	277,33–356,54	

* — различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

Санникова С. С., Савинова М. Т., Дресвянникова Э. Э.

ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА: ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНО-РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ОМЛ КОМБИНАЦИЕЙ ВЕНЕТОКЛАКСА С ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИМИ АГЕНТАМИ

ГАУЗ ГКБ 16

Введение. Прогноз рефрактерно-рецидивирующих формы ОМЛ является наиболее неблагоприятным, и лечение представляет сложную задачу, предпочтительной опцией терапией является проведение высокодозных режимов химиотерапии и дальнейшее проведение алло-ТГСК. Однако не для каждого пациента возможно проведение агрессивных схем химиотерапии, учитывая возраст и коморбидный статус пациента. Проведенные исследования (VIALE-C, VIALE-A и другие) показали возможность применения комбинации Венетоклакса — ингибитора BCL-2 с ГМА/НДЦ не только у пожилых/коморбидных пациентов с впервые выявленным ОМЛ, но и со вторичным ОМЛ и неблагоприятным цитогенетическим риском. Данные заключения говорят о возможности применения опции терапии — сочетание Венетоклакса с ГМА и НДЦ, для пациентов с рефрактерно-рецидивирующими формами ОМЛ при невозможности проведения высокодозных режимов химиотерапии, и имеют подтверждение в нескольких проведенных исследованиях.

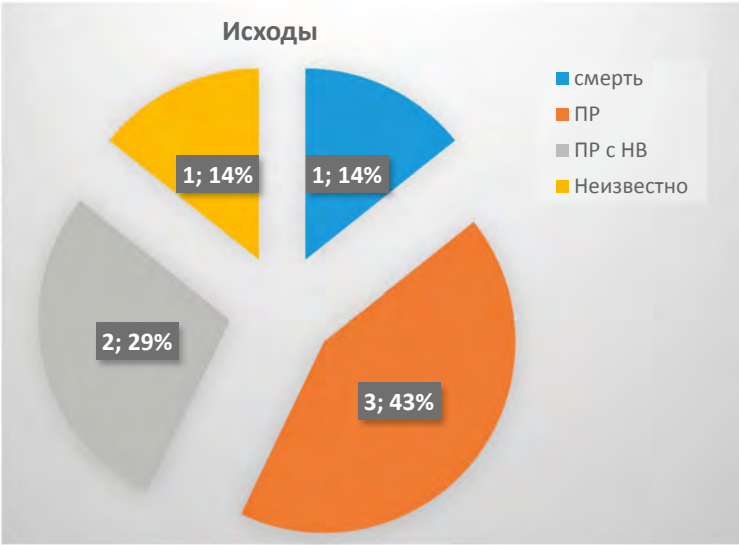


Рис. 1. Пациент ОМЛ из МДС РАИБ (67 лет) моносомия 7, ранний рецидив, смерть; 1 пациент ОМЛ из МДС РАИБ (78 лет) рефрактерность, проведена индукция 28 дней), 1 пациент очень ранний рецидив ОМЛ М5 вариант (72 г.) проведен курс индукции 21 день, 1 пациент поздний рецидив ОМЛ М1 вариант, получает терапию с 05.2023 г. (69 лет), рецидив 2 от 24.10.23 г. на МДЦВен 2 пациента ОМЛ, Ранний рецидив после алло-ТГСК (65 лет), 1 пациент поздний рецидив ОМЛ, Комплексный кариотип, единственный кандидат на алло-ТГСК (20 лет).

Цель работы. Ретроспективный анализ эффективности и переносимости комбинированной терапии гипометилирующим агентом и венетоклаксом у рефрактерно-рецидивирующих пациентов с ОМЛ.

Материалы и методы. Проведена схема терапии комбинации Венетоклакса с ГМА, наблюдение и ретроспективный анализ 7 пациентов с рефрактерно-рецидивирующими формами ОМЛ. Основная доля пациентов составляла от 60 до 70 лет — 42,9% (3 пациента), младше 60 лет и от 70 до 80 лет — равная доля 28,55% (по 2 пациента). Варианты ОМЛ у данной группы пациентов представлены следующими формами — ОМЛ, трансформированный из МДС — 28,6% (2 пациента), ОМЛ, рецидив ранний — 14,3% (1 пациент); ранний рецидив ОМЛ, после проведенной алло-ТГСК — 28,6% (2 пациента); ОМЛ, поздний рецидив — 28,6% (2 пациента). Цитогенетические и молекулярные поломки, выявленные у пациентов — 100% пациентов FLT-3 негативные, кариотип 47 XY, del(20)(q12) — 14,3%, моносомия 7 — 14,3%, комплексный кариотип — 14,3%, нормальный кариотип — 28,6%, нет данных — 28,6%.

Результаты и обсуждение. Полная ремиссия — 42,9% (3 пациента), у данных пациентов после достижения ремиссии трансфузионная независимость; полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением — 28,6% (2 пациента): 1 пациент нуждается в заместительной трансфузионной терапии после 2 курсов, 1 пациент — приживление донорского трансплантата; нет данных — 14,3%

Таблица 1

Возраст	Количество
Менее 60 лет	2
От 60 до 70	3
От 70 до 80 лет	2

Таблица 2

Цитогенетическое и молекулярное исследование	Количество
Кариотип 47, XY, del(20)(q12)	1
моносомия 7	1
Нет данных	2
Комплексный кариотип	1
Нормальный кариотип	2
FLT 3+	0
Вариант ОМЛ	Количество
ОМЛ/МДС	2
ОМЛ	4
Ранний рецидив ОМЛ	1
Поздний рецидив ОМЛ	2
Ранний рецидив ОМЛ после алло-ТГСК	2
Ранний рецидив ОМЛ/МДС	1
Рефрактерный ОМЛ/МДС	1

(1 пациент); ремиссия не достигнута в 14,3% у пациента со вторичным ОМЛ, трансформированным из МДС, ранний рецидив, моносомия 7. Дальнейшее наблюдение проведено у двух пациентов — 28,6%. У одного из них, ремиссия сохранялась в течение 6 месяцев, затем пациент госпитализирован для проведения алло-ТГСК. У другого пациента, ремиссия сохранялась в течение 5 месяцев, далее диагностирован рецидив заболевания.

Санникова С. С., Савинова М. Т., Дресвянникова Э. Э.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. НАБЛЮДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С МЕТАХРОННОЙ ОПУХОЛЬЮ

ГКБ № 16

Введение. На сегодняшний день актуальным остается вопрос о возникновении и причинно-следственных связях первично-множественных опухолей. Большой интерес вызывают редкие сочетания опухолей кроветворной и лимфатической системы. В данной статье будет представлен клинический случай редкого сочетания поражения миелоидной и лимфоидной линии гемопоэза — метакхронной опухоли — хронического миелопролиферативного заболевания, истинной полицитемии (ХМПЗ.ИП) и лимфомы из клеток маргинальной зоны. В амбулаторном отделении Гематологического научного центра Минздрава России в период с 1996 по 2013 г. под наблюдением находились всего 20 больных с синхронными и метакхронными опухолями. Есть данные о ретроспективном исследовании 46 пациентов с ХЛЛ/МПЛ, направленных в 15 итальянских центров GIMEMA. Иностранные источники, за последние двадцать лет, описывают несколько подобных клинических случаев, выдвигая различные теории причинного сочетания данных нозологий и определения тактики ведения данных пациентов.

Цель работы. В настоящее время нет руководств по лечению этой группы пациентов, стратегии лечения должны быть индивидуализированы для обеспечения максимального результата / симптоматического улучшения. Подбор оптимальной терапии у пациента с метакхронной опухолью.

Материалы и методы. Клинический случай. Наблюдение и лечение 1 пациентки с метакхронной опухолью. Проведены миелограмма, FISH исследование, трепанобиопсия. Подобрана терапия.

Результаты и обсуждение. Диагноз ИП с 1993 года. Терапия: Гидреа. Рост селезенки. С 09.2021 г. интерфероны, плохая переносимость, нет эффекта. С 05.22г лейкоцитоз, рост селезенки, в ОАК:

Заключение. Применение опции терапии ГМА + Венетоклакс многообещающая опция для подготовки пациентов с рефрактерно-рецидивирующими формами ОМЛ к аллогенной трансплантации, которым невозможно провести высокодозные режимы химиотерапии. Курс ГМА+Венетоклакс требует меньшего объема сопроводительной терапии, меньшее количество осложнений, что делает терапию доступнее. Однако повторные ремиссии недолговременные.

Бласты 19%. КМ 06.2022 г: Бласты 2%, Атипичные волосатые клетки 13,5%. ИФТ 06.2022 г: соответствует ВКЛ. Мутация *BRAF* V600E не обнаружена, трепанобиопсия: ВКЛ-подобное заболевание, *BRAF* негатив. Постполицитемический миелофиброз, резистентный к проводимой терапии. Jak2 +. Группа промежуточного риска-1 по DIPSS. Нет мутаций 4 экзона гена *IDH1*; *SRSF2*; 12 экзона *ASXL1*; *EZH2*. Монотерапия Бендамустин 1 курс, Кладрибин 1–7 день с 08.22 г. Достижение частичной ремиссии, снижение уровня ВКЛ-подобных клеток до 5%. С 10.22 г. терапия Руксолитинибом, значительное улучшение самочувствия: меньше одышка, слабость, уменьшение живота в объеме. Трепан (06.23 г. НМИЦ): Метакхронная миелоидная и лимфоидная неоплазия (лимфома из клеток маргинальной зоны, селезеночная форма?) 07.2023 г. — Лейкоцитоз. В ПКМ атипичные лимфоциты 45%. ИФТ от 07.23 г.: В-клеточ. лимфома (МКЛ?). При отсутствии делеции 11;14 диагноз лимфома маргинальной зоны, вариант CD5+.

Заключение. Исключительность данного случая заключается в сочетании у одной пациентки ХМПЗ и установления через 29 лет на фоне терапии ХМПЗ лимфопрлиферативного заболевания (лимфомы из клеток маргинальной зоны). Выявление специфических генетических поломок, динамический контроль за состоянием пациента, лабораторными и инструментальными показателями, дает возможность выбрать наиболее подходящую тактику ведения пациентов с метакхронными опухолями. Терапия подбирается в зависимости от активности того или другого онкологического заболевания, для лечения ХМПЗ — постоянный прием ингибитора JAK2, при повышении активности лимфопрлиферативного процесса — курсы химиоиммунотерапии.

Таблица 1. Динамика анализов

	1993 г.	05.2020	06.2021	10.2021	14.06.22	09.2022	03.11.22	02.2023	04.2023	05.2023	07.07.2023	28.07.2023
(RBC) Эритроциты, $10^{12}/л$	5,7	4,1	4,73	4,49	4,17	3,08	4,28	4,8	4,6	4,39	3,69	3,69
(HGB) Гемоглобин, г/л	161	92	113	115	97	88	114	122	119	119	101	109
(HCT) Гематокрит, %	49	38	41,8	41,6	33,8	30	36,4	40	39	38,2		
(PLT) Тромбоциты, $10^9/л$	570	357	267	235	194	216	256	108	104	165	108	48
(WBC) Лейкоциты, $10^9/л$	11,5	35	23,44	19,51	53,7	16,8	4,0	4,38	8,95	8,89	63,3	12,1
Атипичные волосатые клетки, %	-	-	-	0	68%	0	0	-	-	-	66	10
(LDH) ЛДГ (лактатдегидрогеназа), Ед/л	-	645	754		771	1584	453	253			973	
Терапия на момент исследования:	Начало терапии Гидреа	гидреа		ИФН	гидреа	кладрибин	Начало терапии руксолитинибом	Руксолитиниб 15 мг 2 р	Руксолитиниб 15 мг 2 р	Руксолитиниб 15 мг 2 раза	Курс ритуксимаб/Бендамустин	После курса Руксолитиниб 5 мг 2 р

Таблица 2. Динамика размеров селезенки

1993	2001	05.07.2021	09.2021	10.06.2022	03.08.2022	28.11.2022	18.07.2023
УЗИ	УЗИ	УЗИ	УЗИ	УЗИ	УЗИ	УЗИ	УЗИ
150×6 мм, добавочная доля	275×92 мм	332×161×78 мм	189×106×20 мм	207×170×250 мм, объем 300 кв.м.	311×174×226 мм, площадь около 350 кв. см. В верхнем полюсе — шаровидное образование 32×29 мм	310×127мм, площадь 95 кв.см. Участки инфаркта селезенки	Селезенка 296 на 128 мм, селезеночная вена 10 мм
						Печень правая доля 171 мм, левая доля 67 мм.	
Терапия	Терапия	Терапия	Терапия	Терапия	Терапия	Терапия	Терапия
Гидроксикарбамид	Гидроксикарбамид	Гидроксикарбамид	Интерфероны	Гидроксикарбамид	Бендамустин Кладрибин	Руксолитиниб	Курс ПХТ RB: Ритуксимаб и Бендамустин

Таблица 3

Бласты	миелоциты	метомиел	п/я	с/я	Пронормоц	Эрит. эл.	лф	ПК	плазмобл	эоз	мон	Атип. лф (ВК)
Трепанобиопсия КМ от 1993 г.: Межбалочные пространства заняты кроветворным мозгом. Фиброзная ткань не развита. Миелоидный и эритроидный ростки выраженные.												
Миелограмма 2001: Высококлеточный костный мозг. Много голядерных клеток.												
1	14	3,5	30,5	16	2	30,5						
Обнаружена мутация V617F в 14 экзоне от 03.03.2021 г.												
Миелограмма 7.06.22: Гиперклеточный КМ. МНО отриц.												
2	5,5	22,5	9,5	23		14	5	2	13,5			
Мутация BRAF V600E не обнаружена от 06.2022 г.												
Трепанобиопсия КМ от 19.07.2022 г.: Гистологические признаки ХМПЗ, очаговый тип поражения В-клеточной лимфомы, иммунофенотип более соответствует волосатоклеточному лейкозу.												
ИФТ костного мозга от 01.11.2022 г.: лимфоцитарный гейт-CD 22+CD19+CD10 составляет 5.59%, в наибольшей степени соответствует ВКЛ с клональностью по лямбда-цепи												
Миелограмма 31.10.2022:												
1	6,5	10	12	23,5		32			6	3	5,5	
Трепанобиопсия КМ от 09.06.23 г.: При гистохимическом исследовании по Gомоги степень фиброза стромы МФ1, с мелкими фокусами МФ2 (менее 30%). В исследованном материале данных в пользу лимфомного поражения костного мозга, субстрата острого лейкоза не обнаружено. Истинная полицитемия в процессе длительной терапии без достоверных признаков трансформации в пост-ИП миелофиброз.												
Пересмотр трепанобиоптата от 19.07.2022 в 2023 г.: С учетом ИГХ метакронная миелоидная и лимфоидная неоплазия (лимфома из клеток маргинальной зоны, селезеночная форма?)												
Миелограмма от 4.07.2023: Гиперклеточный костный мозг. Атипичные лимфоциты с широкой цитоплазмой.												
3	2	4	5,5	18		15	4		1		3,5	45
ИФТ костного мозга от 10.07.23 г.: Полигон лимфоцитов составляет 68,48%. В нем преобладают клетки с ИФ: CD45+CD19+CD5+CD23+CD22+CD20+CD10-IgM+CD43-/+ , что соответствует мантийноклеточной лимфоме с клональностью по лямбда цепи. Для диф. диагностики с В-ХЛЛ, рекомендуется определение уровня циклина D1.												
ИФТ костного мозга от 21.07.23 г.: Полигон лимфоцитов составляет 91,4%. В нем преобладают клетки с ИФ: CD45+CD19+CD5+CD23-CD22+CD20h+CD10-IgM+IgD+LAIR-1+CD81+CD79b+Lambdа+CD81+CD103-CD11c-CD25-, что может соответствовать зрелой CD5-позитивной В-клеточной лимфоме (мантийноклеточной лимфоме?). При отсутствии делеции 11;14 диагност лимфома маргинальной зоны, вариант CD5+												
Цитогенетическое исследование не получено от 10.07.23 г.												

Сараева Н. О., Зарубин М. В.

ОПЫТ СОЗДАНИЯ ИРКУТСКОГО СЕГМЕНТА ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА

Иркутская областная клиническая больница

Введение. С марта 2016 года в гематологическом отделении Иркутской областной клинической больницы впервые в Восточной Сибири начали проводить аутотрансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при множественной миеломе, а с 2021 года — аллогенную трансплантацию ГСК при острых лейкозах. В настоящее время проведено более 100 аутологических и 7 аллогенных трансплантаций. Гематологи Иркутской областной клинической больницы тесно сотрудничают с Иркутской областной станцией переливания крови. Именно работа гематологов в направлении трансплантации костного мозга явилась одним из побудительных мотивов для организации масштабного рекрутинга доноров костного мозга из числа доноров крови Иркутской области.

Цель работы. представить опыт создания регионального сегмента Федерального регистра доноров костного мозга.

Материалы и методы. Данные Иркутского сегмента Федерального регистра доноров костного мозга с 2016 по 2023 год.

Результаты и обсуждение. Иркутские трансфузиологи с 2016 года сотрудничают с ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» по научной программе изучения геномов народов России. За период работы было открыто 27 новых аллелей генов, ранее не зарегистрированных комитетом Всемирной организации здравоохранения. В 2019 году сотрудничество с кировскими коллегами было расширено и принято решение о том, что каждый донор, совершивший более одной donации, может вступить в регистр доноров костного мозга. Подключившись к Федеральному

регистру доноров костного мозга (Федеральный регистр), сотрудники Иркутской областной станцией переливания крови провели комплекс мероприятий по пропаганде донорства костного мозга среди доноров крови на предприятиях, в организациях и учебных заведениях, а также в учреждениях службы крови Иркутской области; была разработана методика привлечения доноров в Федеральный регистр. Вступление доноров в Федеральный регистр организовано на постоянной основе во всех подразделениях службы крови Иркутской области. Иркутский сегмент Федерального регистра доноров костного мозга на сегодня насчитывает более 15,5 тыс. доноров. С 2017 года медицинскими организациями Российской Федерации, Республики Казахстан, Великобритании было направлено более 100 запросов на обследование иркутских доноров, а 26 доноров Иркутского сегмента Федерального регистра выполнили donацию ГСК и спасли жизни незнакомых им людей в клиниках Москвы, Санкт-Петербурга, Кирова, Екатеринбурга и Астаны, куда клетки транспортировались после заготовки. В Федеральном регистре представлены центры рекрутинга доноров, типизирующие лаборатории, центры заготовки ГСК и центры трансплантации. Объединение их в Федеральном регистре способствует повышению эффективности взаимодействия всех участников этого процесса между собой и обеспечивает доступ к необходимой информации.

Закключение. Тесное взаимодействие гематологической и трансфузиологической службы в Иркутской области позволяет сделать максимально доступными высокотехнологичные методы лечения, включая трансплантацию костного мозга для жителей Иркутской области.

Сафуанова Г. Щ.¹, Рябчикова Н. Р.¹, Сафуанова Д. Р.², Латыпова А. А.³

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Уфа, ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва.,

³ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им Г.Г. Куватова» Минздрава России», г. Уфа

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — частое миелопролиферативное заболевание. В странах Азии ХМЛ встречается реже, чем Европе и Северной Америке. По 6 регионам России (С.М. Куликов и соавт. 2014), заболеваемость составила 0,7–0,8 случая на 100 000 населения. В настоящее время раскрыты многие вопросы патогенеза и терапии ХМЛ, рассматривается вопрос об их излечении. Однако изучение резистентности и прогрессии заболевания остается актуальной задачей для оценки прогноза и персонализации лечения больных.

Цель работы. Проанализировать эпидемиологические показатели и мутации в гене *BCR::ABL*, ассоциированные с прогрессией заболевания.

Материалы и методы. Эпидемиологические исследования в РБ проводили стандартными описательно-оценочными методами. Анализ генетического статуса, у 111 больных ХМЛ (в хроническую фазу (ХФ) (91,02%), в фазу акселерации (ФА) и бластного криза (БК) (8,98%)) проводили с помощью стандартного цитогенетического

исследования и/или FISH, методом ПЦР в режиме реального времени, методом секвенирования кДНК гена *BCR::ABL* типа p210. Все пациенты получали иматиниб (ИМ) в дозах, соответствующих клиническим рекомендациям.

Результаты и обсуждение. Зарегистрированная заболеваемость ХМЛ в РБ в 2020 г. составляла 0,80 и за последние 20 лет выросла практически в 2 раза ($p < 0,05$). Двадцатилетний анализ распространенности ХМЛ по РБ указывает на значимое увеличение этого показателя (в 5 раз) с 2008 г., а именно, с момента внедрения таргетного лечения ИТК и выявления Ph хромосомы. Показатель смертности ХМЛ по годам колебался от 0,17 до 0,39 на 100 000 населения, однако среднелетний показатель смертности достоверно не менялся ($p > 0,05$). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между уровнем экспрессии *BCR-ABL* и процентным содержанием Ph-позитивных клеток составил 0,8 ($p < 0,0001$). Изучение профиля мутаций киназного домена в гене *BCR::ABL* в нашем исследовании показало, что у 32% пациентов, резистентных к терапии ИТК встречались 4 миссенс-мутации: *T315I*, *M351T*, *M244V* и *H596R*, из них две *T315I* и *M351T* в виде

компаунд-мутации. Сравнительный анализ различных мутаций в киназном домене и уровня *BCR::ABL* показал, что наиболее высокий средний уровень экспрессии химерного гена регистрировался при наличии компаунд-мутации (*T315I+M351T*), а также мутации *M351T* (медиана экспрессии *BCR::ABL* 442% и 95% соответственно). Так, в 100% случаев при БК и в ФА выявлялись неблагоприятные мутации: *T315I* в монорежиме или в сочетании с *M351T*. В ХФ мутации встречались только у 17% больных и только в виде мономутаций, а мутация *T315I* не была обнаружена.

Заключение. Таким образом, заболеваемость ХМЛ в РБ соответствует показателям по России. С момента внедрения специфической диагностики и ИТК достоверно вырос показатель заболеваемости и распространенности. Относительно стабильные показатели смертности указывают на существование группы пациентов резистентных к терапии ИМ. Анализ данных 32% резистентных к лечению пациентов ХМЛ показал, что у них встречаются 4 наиболее прогностически неблагоприятные миссенс-мутации и компаунд-мутации, что следует учитывать при мониторинге и подборе персонализированного лечения.

Свидельская Г. С.¹, Брускова Е. Н.¹, Игнатова А. А.¹, Полетаев А. В.¹, Серегина Е. А.¹, Жарков П. А.¹, Миндукшев И. В.², Гамбарян С. П.², Пантелеев М. А.¹

ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛЛАГЕН-ИНДУЦИРОВАННОЙ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ МЕТОДОМ МАЛОУГЛОВОГО СВЕТОРАССЕЯНИЯ

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Метод малоуглового светорассеяния (Low angle Scattering, LaSca) позволяет оценить агрегацию и изменение формы тромбоцитов при их активации. Принцип метода: луч лазера падает на кювету с разбавленной до 10000/мкл суспензией тромбоцитов, рассеянный под углами от 0,5 до 12 градусов свет регистрируется фотодетекторами, в результате получают профиль интенсивности рассеянного света, который зависит от угла рассеяния и коррелирует с размером и формой наблюдаемых частиц (Mindukshv et al. ClinChemLabMed, 2012). По сравнению с классической агрегометрией по Борну метод LaSca обладает рядом преимуществ: требует меньшего объема крови, что критически важно для педиатрических пациентов, может использоваться при тромбоцитопении, а также вместо цитратной плазмы используется буфер с физиологической концентрацией ионов кальция.

Цель работы. Апробация метода LaSca для измерения агрегации тромбоцитов у здоровых взрослых, а также пациентов с кровотоочивостью при активации тромбоцитов коллагеном.

Материалы и методы. В исследование включены здоровые взрослые добровольцы ($n=18$, 18–40 лет), педиатрические пациенты с геморрагическим синдромом ($n=10$), а также брат и сестра с синдромом Германского — Пудлака (ГП). Исследования агрегации методом LaSca проводились на анализаторе LaSca (Biomedical systems, Санкт-Петербург) при температуре в кювете 23°C и перемешивании 1200 об/мин. Тромбоциты, разбавленные в модифицированном HEPES буфере, активировали 0,4 мг/мл коллагена. Для изучения влияния секретируемого аденозиндифосфата (АДФ) на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов, тромбоциты инкубировали с апиразой (100 ед.акт./мл) или тикагрелором (300 мМ). Оценивали максимальную скорость агрегации V_{max} , амплитуду агрегации $A(1)$, а также лаг-фазу t_{lag} и время свертывания t_{clot} .

Результаты и обсуждение. Параметры агрегации (V_{max} , $A(1)$ и t_{lag}), измеренные методом LaSca умеренно коррелировали с параметрами агрегации по Борну среди здоровых доноров и пациентов с кровотоочивостью (коэффициент корреляции Пирсона 0,7–0,8, $p < 0,05$).

В коллаген-индуцированной агрегации, измеряемой LaSca, уже через 30 с после добавления активатора наблюдали активацию тромбоцитов, а образование агрегатов начиналось через 90 с. Ингибирование рецепторов АДФ (апиразой и тикагрелором) привело к снижению $A(1)$ и V_{max} , а также увеличению t_{clot} и t_{lag} , что указывает на чувствительность метода LaSca к секреции АДФ из плотных гранул тромбоцитов при используемом разведении суспензии тромбоцитов 10000/мкл. У пациентов с синдромом ГП (дефицит плотных гранул тромбоцитов) агрегация по Борну с 2 мг/мл коллагена была в референсном диапазоне [58% у мальчика и 67% у девочки, норма 50–80%], в то время как в агрегации, измеренной методом LaSca, были достоверно снижены скорость агрегации V_{max} , удлинены t_{clot} и t_{lag} по сравнению со здоровыми добровольцами (рисунок).

Заключение. Метод LaSca демонстрирует хорошую корреляцию с классической агрегометрией по Борну, работает при физиологической концентрации ионов кальция, использует меньшую концентрацию агониста (коллагена) и обладает улучшенной чувствительностью к дефициту плотных гранул тромбоцитов.

Исследование поддержано грантом РНФ 23-15-00142.

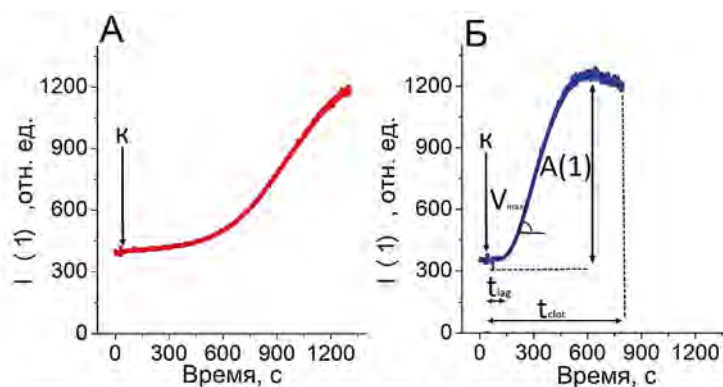


Рис. Оригинальные кривые интенсивности светорассеяния (сглаживание по 10 точкам), полученные методом LASCA, для коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов пациента с синдромом Германского — Пудлака (А) в сравнении со здоровым донором (Б). Характерные кривые для пациентов с синдромом Германского — Пудлака отличаются от характерных кривых здоровых добровольцев: увеличены лаг-фаза t_{lag} и время свертывания t_{clot} , а также снижена скорость агрегации V_{max} . Стрелкой обозначен момент добавления агониста к- коллагена 0,4 мг/мл.

Северина Н. А., Сидорова Ю. В., Бидерман Б. В., Февралева И. С., Лукьянова И. А., Чабаяева Ю. А., Двирнык В. Н., Гальцева И. В., Обухова Т. Н., Сударикив А. Б., Паровичникова Е. Н.

ХАРАКТЕРИСТИКА МУТАЦИЙ В ГЕНЕ RUNX1 У БОЛЬНЫХ ОМЛ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В соответствии с классификацией ELN 2022 мутации в гене *RUNX1* (*RUNX1m*) являются неблагоприятным фактором у больных *de novo* ОМЛ (острым миелоидным лейкозом) с нормальным кариотипом, что не подтверждается данными последних исследований (Quesada AE, 2020; Rungjirajittranon T. 2022). Это может быть связано с ошибками дизайна ранних исследований, где в анализ были включены все пациенты ОМЛ, без учета классификации по ВОЗ/ELN2017, с большим разбросом по возрасту (медиана возраста более 60 лет (18–85 лет)), применением различных протоколов терапии при сравнении групп, а также отсутствием данных о патогенности выявленных вариантов.

Цель работы. Оценить спектр мутаций в *RUNX1*, их патогенность/онкогенность у первичных больных ОМЛ.

Материалы и методы. В анализ включено 137 больных *de novo* ОМЛ с медианой возраста 45 лет (от 18–59 лет), которым проводилась диагностика и/или лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в 2021–2023 гг. Протокол обследования образцов костного мозга включал общее клинико-диагностическое, стандартное цитогенетическое и FISH исследования, иммунофенотипирование, анализ мутаций в генах *FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA*, *FLT3-TKD* (p.D835Y/H), анализ последовательности гена *RUNX1* (2–9 экзоны, NM_001754).

Результаты и обсуждение. Изменение последовательности *RUNX1* выявлено у 25/137 (18%) больных (таблица). У 7/25 (28%) подтвержден соматический/герминальный характер мутации при исследовании буккального эпителия. Для 9 пациентов были доступны образцы периферической крови, среднее значение частоты мутантного аллеля (VAF)

RUNX1 составила 45% (22–78%) как в крови, так и в костном мозге. В 16/25 (64%) случаях варианты оценены как неблагоприятные (патогенные/вероятно патогенные и онкогенные/вероятно онкогенные) по критериям ACMG/ClinGen-CGC-VICC; остальные варианты — 9/25 (36%) классифицированы как VUS (вариант неопределенной значимости) — 2/25 (8%) или доброкачественные — 7/25 (28%). *RUNX1m* имеет обратную корреляцию с мутациями в *NPM1* ($p<0,01$), тенденцию к ассоциации с более старшим возрастом (медиана возраста 50 лет по сравнению с *RUNX1w*, где медиана возраста 42 года ($p=0,07$, *U*-критерий Манна — Уитни)). Не выявлено ассоциации *RUNX1m* с мутациями в других генах (*FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*), нормальным кариотипом (8/16 (50%) vs 67/137 (56%)). Ввиду малого количества пациентов с нормальным кариотипом и разными схемами терапии внутри группы с *RUNX1m* невозможно оценить влияние мутаций на выживаемость и течение заболевания.

Заключение. *RUNX1m* в 64% случаев классифицированы как неблагоприятные, но оценка их ассоциации с прогнозом заболевания затруднена ввиду отсутствия четких критериев, данных функциональных исследований и исключения влияния других неблагоприятных факторов, с которыми часто ассоциированы *RUNX1m* (возраст, *FLT3-ITD*, *ASXL1*, *SRSF2*, *MLL-PTD*). Некоторые мутации (#1, 5, 6, 10, 15) могут быть наследственным или соматическими, что невозможно установить без наличия контрольного материала (буккальный эпителий) ввиду одинаково высоких значений VAF в крови и костном мозге на момент установления диагноза. Редкость и гетерогенность мутаций, отсутствие репрезентативных групп анализа затрудняет оценку влияния *RUNX1* на прогноз заболевания.

Таблица. Оценка мутаций *RUNX1*, ассоциация с кариотипом и мутациями генов при ОМЛ

	Неблагоприятные нарушения	Кариотип	Мутации генов	VAF, % км	VAF, % кровь	Тип мутации	Расчетное значение патогенности и онкогенности (Franklin)*	Онкогенность (OncoKb)**	Наследственные варианты, RUNX1m***
1	c.352-2>GGGGCGGT	NK		72		n/a	Lp/Lo		P
2	p.N109del	AK	FLT3-ITD	41		C	Lp/Lo		
3	p.R107C	AK		63	45	C	P/Lo	Lo	
4	p.K110Q	AK		72		C	Lp/Lo	Lo (p.R110E/N)	
5	p.R201Q	AK		45	43	n/a	P/O	Lo	P
6	p.R201X	NK	FLT3-ITD	45	41	n/a	P/O	O	P
	p.F163Sfs*10			45		n/a	P/O		
7	p.P113T	NK		33	38	C	Lp/Lo		
8	p.R162K	AK		62		n/a	Lp/Lo		
9	p.G165_R166insQP	NK	CEBPA	22		C	P/Lo		
10	p.N260Qfs*2	AK	FLT3-ITD	47		n/a	Lp/Lo		P
11	p.Q268Rfs*44	NK		74	73	n/a	Lp/Lo		
12	p.Q268Rfs*44	AK	FLT3-ITD	78		n/a	Lp/Lo		
13	p.S318Rfs*12	NK		30	30	C	Lp/Lo	O (при EVI1+)	
14	p.T323Pfs*8	NK		45		C	Lp/Lo		
15	p.I366Nfs*234	NK	FLT3-ITD	45		n/a	Lp/Lo		VUS
16	p.Y380Hfs*221	AK	FLT3-ITD	30	30	C	Lp/Lo		
	Полиморфизмы/VUS								
17–21	p.L56S			98	98	Г	B		B
22	p.G64D			50	50	Г	VUS		
23	p.E223G	NK	FLT3-ITD CEBPA	46	41	C	VUS		
24	p.S410S			50		Г	B		
25	p.P395Q	AK	FLT3-TKD	36	40	n/a	B		

км — костный мозг; АК — аномальный кариотип, NK — нормальный кариотип; n/a — не исследован, C — соматический, Г — герминальный; P — патогенный, Lp — вероятно патогенный, B — доброкачественный, Lb — вероятно доброкачественный, VUS — вариант неясного значения. O — онкогенный, Lo — вероятно онкогенный, n/a — не установлен; * — анализ уточнен при помощи <https://franklin.genoox.com/>; ** — <https://www.oncokb.org/>; ***<https://runx1db.runx1-fpd.org/>

Семенова А.А., Налбандян С.А., Галстян Г.М., Фидарова З.Т., Махиня В.А., Латышкевич О.А., Троицкая В. В., Боголюбова А.В., Алешина О.А., Звонков Е.Е., Паровичникова Е.Н.

УСПЕШНАЯ CAR-Т-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ ФОРМЫ ЛЕЙКОЗА БЕРКИТТА С ВОВЛЕЧЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Проблема лечения рецидивирующих и рефрактерных форм лимфомы/лейкоза Беркитта остается нерешенной. В этом

случае терапия с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR-T терапия), показавшая свою эффективность

в лечении рефрактерных и рецидивирующих форм других В-клеточных опухолей системы крови, представляет интерес.

Цель. Продемонстрировать эффективность CAR-T-клеточной терапии для лечения рефрактерной формы лейкоза Беркитта с поражением центральной нервной системы (ЦНС).

Материалы и методы. Пациентке 25 лет в августе 2023 г. был установлен диагноз лейкоз Беркитта с поражением желудка, кишечника, брюшины, яичников, шейки матки, левой подвздошно-поясничной мышцы, почек, правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы, мягких тканей головы, угла нижней челюсти, ЦНС. Дебют заболевания на фоне беременности 16 недель, пациентка подписала отказ от прерывания. В связи с невозможностью использования метотрексата на фоне беременности, выбрана была программа R-EPOCH. После 1-го курса была достигнута цитогенетическая ремиссия, отмечалась регрессия очагов в брюшной полости, на шее и лице, в два раза сократился размер образований в малом тазу, после 2-го — образования в малом тазу полностью регрессировали, но санация ликвора не была получена. В связи с этим к 3-му и 4-му курсам R-EPOCH несмотря на беременность были добавлены цитарабин в дозе 1 г/м² 2 р/д на 4 и 5 дни терапии и венетоклакс 400 мг/д. Суммарно было выполнено 21 интратекальное введение цитарабина 30 мг и дексаметазона 4 мг. Через 3 месяца после начала лечения была констатирована прогрессия заболевания в виде появления очаговых образований в головном мозге, максимально 48×14 мм, приводящих к периодически возникающей левосторонней гемиплегии, спутанности сознания, головной боли. Нейролейкемия сохранялась. В связи с прогрессией заболевания и ранее выявленными пороками развития плода (шизэнцефалия, гипоплазия червя мозжечка, вентрикуломегалия) была выполнена оперативная элиминация плода на сроке 31 неделя. Однократно выполнено введение полтазумаба в дозе 140 мг, интратекально выполнено 6 введений цитарабина 50 мг

и дексаметазона 4 мг, 4 введения метотрексата 15 мг. Неврологические нарушения не рецидивировали, опухолевые клетки в ликворе достоверно не определялись, но было отмечено увеличение максимальных размеров очагов в головном мозге до 70×18 мм. Учитывая неэффективность проводимой терапии, было решено провести аутологичную анти-CD19 CAR-T-клеточную терапию. После лимфодеплеции (флударабин 30 мг/м² дни –5...–2 и циклофосфан 750 мг/м² день –2) выполнено введение суммарно 2,5 млн/кг анти-CD19 CAR-T-лимфоцитов, производство которых было осуществлено из продукта афереза, ранее заготовленного на фоне беременности. Предварительно выполнено профилактическое введение тоцилизумаба.

Результаты. За первый месяц наблюдения признаков синдрома выброса цитокинов и нейротоксичности зафиксировано не было. На фоне цитопении была диагностирована новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, проводилась терапия молунпиравиром. При контрольных исследованиях в крови обнаруживались CAR-T-лимфоциты. Также было подтверждено наличие CAR-T-лимфоцитов в спинномозговой жидкости. На 28 день после введения CAR-T-лимфоцитов выполнена оценка объема опухолевого поражения: сохранялась костномозговая ремиссия, максимальные размеры специфического поражения головного мозга уменьшились до 28×11 мм, но сохранялся участок толщиной до 5–6 мм, вероятно, исходящий из мягких мозговых оболочек. Опухолевые клетки в ликворе не определялись.

Заключение. CAR-T-терапия привела к уменьшению опухолевого поражения ЦНС при рефрактерной форме лейкоза Беркитта. Учитывая сохраняющееся поражение головного мозга и его оболочек, выраженное снижение количества циркулирующих CAR-T-лимфоцитов в крови, пациентке планируется продолжение специфической терапии и повторное введение ауто-CAR-T-лимфоцитов, специфичных к антигену CD19.

Семенова А. А., Гальцева И. В., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Алешина О. А., Грибанова Е. О., Галстян Г. М., Давыдова Ю. О., Никифорова К. А., Капранов Н. М., Суримова В. А., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ НЕЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Дифференцировочный синдром (ДС) — это потенциально летальное осложнение терапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) с частотой встречаемости до 27%. На сегодняшний день не обнаружено факторов риска развития ДС за исключением лейкоцитоза в дебюте ОПЛ. Актуальность определения факторов прогноза ДС возросла с применением одновременно двух дифференцирующих препаратов: триоксида мышьяка (АТО) и третиноина (АТРА).

Цель работы. Определить факторы риска, ассоциированные с развитием ДС, у пациентов с ОПЛ на фоне индукционной терапии по протоколу АТО+АТРА.

Материалы и методы. В исследование было включено 39 пациентов с ОПЛ с Мс возраста 40 лет (20–71 г.), М/Ж — 17/22. 29 пациентов (74,4%) были отнесены в группу низкого риска по ELN (ГНР), 10 (25,6%) — в группу высокого риска (ГВР). В дебюте выполнялись цитологическое и молекулярное (мутации *PML-RARA*, *FLT3-ITD*) исследования костного мозга, определение экспрессии бластными клетками 28 антигенов (маркеры ранних предшественников, миелоидной и лимфоидной дифференцировки, молекулы клеточной адгезии, хемокиновые рецепторы, интегрины, селектины), оценивался индекс массы тела (ИМТ). Всем пациентам проводилась терапия АТРА и АТО. Пациентам из ГВР в дебюте выполнялись 1–3 введения идарубицина (12 мг/м²) и дексаметазона (8–10 мг 2 р/д) для профилактики ДС до редукции лейкоцитоза. ДС устанавливался при наличии хотя бы трех из следующих признаков: лихорадка, ОДН, прибавка массы тела ≥5 кг, отеки, гипотензия, острое почечное повреждение, инфильтраты в легких, плевральный или перикардальный выпот.

В случаях ДС назначался дексаметазон в дозе 20 мг 2 р/д, при тяжелом течении ДС курс индукции прерывался.

Результаты и обсуждение. У 87,2% (34/39) достигнута полная ремиссия: у 96,6% (28/29) в ГНР, 60% (6/10) в ГВР. Смерть в индукции зарегистрирована у 3,4% пациентов из ГНР (1/29) и у 40% из ГВР (4/10), в 3/5 случаев смерть наступила от ДС. В течение 33 месяцев у всех пациентов, достигших ремиссии, рецидивов не было. Была выявлена статистически значимая ассоциация микрогранулярной морфологии бластов, экспрессии антигенов CD34, HLA-DR, CD2, CD56, CD123, *ber5*-варианта *PML-RARA*, мутации *FLT3-ITD* с инициальным лейкоцитозом, но связи с развитием ДС установлено не было. ДС был диагностирован у 20% пациентов из ГВР (2/10) и у 34,5% пациентов из ГНР (10/29). При многофакторном анализе с учетом алгоритма машинного обучения Random Forest вероятность развития ДС была связана с ИМТ ≥30 кг/м² и плотностью экспрессии CD38 на мембране бластных клеток (средняя интенсивность флуоресценции — СИФ), независимо от группы риска. По результатам ROC-анализа пороговым значением СИФ CD38 было установлено 25000 у.е., в случае превышения которого с высокой вероятностью развивается ДС.

Заключение. В нашем исследовании не была обнаружена статистически значимая связь ассоциированных с ГВР микрогранулярной морфологии бластных клеток, наличия *ber5*-типа транскрипта *PML-RARA*, мутации *FLT3-ITD*, экспрессии CD34, HLA-DR, CD2, CD56, CD123 с развитием ДС. Статистически значимыми факторами риска развития ДС были определены ИМТ ≥30 кг/м² и СИФ CD38 более 25000 у.е.

Семенова А. А., Аракелян А. В., Тумян Г. С., Камышанов С. С., Ибрагимов А. М., Ключагина Ю. И.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В РОССИИ TESCVAULI™ (TECLISTAMAB-CQYV) У ПАЦИЕНТКИ С РЕФРАКТЕРНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

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

Введение. Tescvauli™ (teclistamab-cqyv) — биспецифическое анти-тело, разработанное для направленного воздействия на антиген созревания В-клеток (BCMA) при множественной миеломе и молекулу CD3 на поверхности Т-лимфоцитов. Такое взаимодействие позволяет активировать и перенаправить Т-лимфоциты на уничтожение опухолевых плазматических клеток. Tescvauli™ одобрен по ускоренной программе и утвержден Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) 25 октября 2022 г. Препарат в Российской Федерации не зарегистрирован.

Цель работы. Описание и анализ первого собственного опыта применения препарата Теклистамаба в монорежиме у пациентки с рефрактерной множественной миеломой.

Материалы и методы. Пациентка С., 39 лет, проходила лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с декабря

2022 г. с диагнозом множественная миелома, плазмобластный вариант, с секрецией Gk-типа, стадия ISS — III, R-ISS — III, R2-ISS 3 балла (высокий риск), mSMART — высокий риск (amp 1q21). Заболевание характеризовалось крайне агрессивным течением, прогрессированием преимущественно по экстрамедуллярному типу с множественным поражением печени, обеих молочных желез, ЦНС. За 9 месяцев терапии констатировано развитие тройной рефрактерности к ингибиторам протеасом, anti-CD38 агентам, иммуномодуляторам двух поколений. Учитывая отсутствие ответа на проводимую терапию, сохраняющуюся массивную опухолевую нагрузку и тяжелый общий соматический статус (нижний парализ, нарушение функции глазодвигательного нерва, тазовых органов и др.), на онкологическом консилиуме принято решение о продолжении лечения с использованием препарата Tescvauli™. После получения разрешения МЗ РФ, с августа 2023 г. начата терапия Теклистамабом. Эскалация дозы препарата выполнялась в строгом соответствии с инструкцией по его применению. К ноябрю состоялось 8 подкожных введений препарата на фоне сопроводительной терапии (ацикловир, сульфаметазон/триметоприм).

Результаты и обсуждение. Достигнуто значимое улучшение общего состояния. Время до первого клинического ответа составило 1,5 месяца. По результатам ПЭТ/КТ (спустя 2,5 месяца терапии) констатирован частичный метаболический ответ (4 балла Deauville) (рис.). На фоне проводимой терапии зарегистрированы следующие нежелательные явления: синдром высвобождения цитокинов grade 1 (оценка по шкале АСТСТ); синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (ICANS) grade III после 6-го введения препарата; гипогамма-глобулинемия (IgG 1,39 г/л); гематологическая токсичность. Инфекционные осложнения в этот период выражались мочевиной инфекцией, инвазивным кандидозом.

Заключение. Широкий спектр зарегистрированных новых классов противоопухолевых препаратов не позволяет предотвратить рефрактерное течение ММ. Проблема рефрактерности чрезвычайно актуальна, поскольку число таких больных продолжает увеличиваться. Первый опыт применения Tescvauli™ по сути «у инкурабельной» пациентки с тройной рефрактерностью, позволяет заключить, что появился реальный шанс на достижение максимального противоопухолевого эффекта.

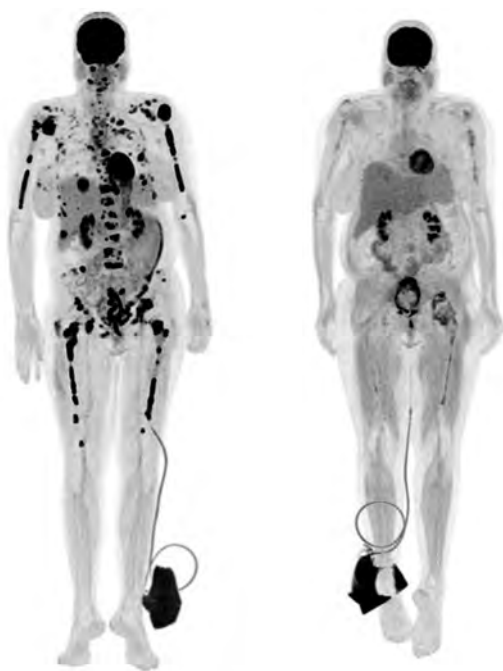


Рис.

Семенова А. А.¹, Аракелян А. В.¹, Тумян Г. С.¹, Колганов А. А.², Петрова Г. Д.¹, Цыренов Д. Д.¹

ДАРАТУМУАБ В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ У ПАЦИЕНТКИ С ПРИЗНАКАМИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России

Введение. Даратумумаб — человеческий моноклональный IgG1k, нацеленный на антиген CD38 — демонстрирует высокую эффективность и благоприятный профиль токсичности. Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы единичны и не превышают 0,01% по данным литературы.

Цель работы. Анализ собственного клинического наблюдения впервые диагностированной множественной миеломы (ВДММ) с точки зрения возможности применения даратумумаба у пациента с признаками кардиоваскулярной токсичности, развившейся на фоне предшествующей противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. Пациентка 45 лет госпитализирована с диагнозом ММ с секрецией IgGk-типа, с распространенным остеодеструктивным процессом. ISS-III. По данным эхо-КГ: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по Симпсону составляла 65%. В июле 2021 г. пациентке проведен 1 курс по схеме PAD (бортезомиб, доксорубин, дексаметазон). Дальнейшая терапия проведена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. При госпитализации: жалобы на учащенное сердцебиение, анемия (Hb 97 г/л). При контрольной эхо-КГ: тотальная дилатация камер сердца с гипокинезом стенок левого желудочка, выраженная систолическая

дисфункция (ФВ ЛЖ по Симпсону 31%). Маркер NT-proBNP — 29793 пг/мл. Констатирована острая кардиотоксичность, проведена симптоматическая терапия с положительной динамикой (ФВ ЛЖ — 41%, NT-pro BNP — 285 пг/мл). Принято решение о попытке проведения дальнейшей альтернативной противоопухолевой терапии. В качестве такой опции был выбран даратумумаб (16 мг/кг) в монорежиме на фоне постоянного мониторинга сердечной функции.

Результаты и обсуждение. С ноября 2021 г. по март 2022 г. проведено 12 введений даратумумаба в стандартной дозе. По данным функционального мониторинга отмечено постепенное повышение ФВ ЛЖ и снижение уровня NT-proBNP. По окончании этапа индукционной терапии в июне 2022 г. после 16 введений даратумумаба достигнуты: очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), полный метаболический ответ по результатам ПЭТ/КТ, статус МОБ расценивался как позитивный (0,1%). В мае 2022 г. по решению консилиума с привлечением кардиоонкологов проведена успешная химиомобилизация с использованием гемцитабина с последующей ВДХТ мелфаланом (200 мг/м²) и ауто-ТГСК. На +100 день от ауто-ТГСК сохраняется ОХЧР, ФВ ЛЖ по Симпсону — 65%, NT-proBNP — 7,3 пг/мл, ECOG PS — 0–1, жалобы — отсутствуют.

Заключение. Применение даратумумаба в нестандартной, сложной клинической ситуации позволило реализовать противоопухолевый эффект у пациентки с признаками кардиоваскулярной токсичности, развившейся на фоне предшествующей противоопухолевой

терапии. Ранее при отсутствии подобных эффективных терапевтических опций развитие тяжелых жизнеугрожающих осложнений являлось абсолютным противопоказанием для проведения дальнейшего адекватного лечения.

Семенова А. А.¹, Аракелян А. В.¹, Тумян Г. С.¹, Субботин А. С.¹, Петрова Г. Д.¹, Ключагина Ю. И.¹, Ибрагимов А. М.², Кичигина М. Ю.¹,
Тупицына Д. Н.¹, Колганов А. А.³, Строганова А. М.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ VRD У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПО ПРОТОКОЛУ ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ³ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России

Введение. В последнее десятилетие наметился значительный прогресс в терапии множественной миеломы (ММ), которая, тем не менее, остается потенциально неизлечимым опухолевым заболеванием. Интеграция в реальную клиническую практику риск-адаптированной стратегии, проведение оптимальных режимов индукции, консолидации и поддерживающей терапии служит основой для дальнейшего улучшения результатов лечения больных ММ.

Цель работы. Оценить предварительные результаты одноцентрового исследования по лечению больных с впервые диагностированной ММ (ВДММ), кандидатов на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материалы и методы. В анализ были включены 50 пациентов с ВДММ, получавших лечение с 2020 по 2023 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты получили индукционную терапию по схеме VRD с последующей МОБ-адаптированной стратегией. На момент промежуточного анализа данных (ноябрь 2023 года): 44 пациента завершили индукционное лечение, 21 — выполнена ауто-ТГСК, 5 — находились на этапе консолидации, 13 — получали поддерживающую терапию. Медиана возраста больных 55 лет (диапазон 34–65 лет), 27 (54%) были мужчинами. Стадия R-ISS: I — 27 (54%), II — 9 (18%), III — 14 (28%). В группу высокого цитогенетического риска (del17p и/или t(4;14) и/или t(14;16) и/или +1q21) отнесены 9 (18%) пациентов. Всем больным выполнено ПЭТ/КТ при постановке диагноза (80% имели неблагоприятные признаки в виде >3 очагов экстрамедуллярного поражения, SUVmax > 4,2), до и после ауто-ТГСК. На этапе индукции 70% пациентам проведена вертебропластика из-за угрозы развития костных осложнений.

Результаты и обсуждение. Все больные получали режим VRD, 80% завершили >4 циклов индукционной терапии (медиана — 5). Эффективность по окончании индукции была высокой и составила 90% общего ответа (ПР — 34%, ОХЧР — 45%, ЧР — 11%). У 4 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания, у 3 — летальный исход. МОБ-негативный статус (NGF ~ 10-5*) после индукционного

этапа был достигнут у 7 (16%). У пациентов в группе высокого цитогенетического риска ($n=9$) результаты оказались хуже: ПР — 2, ОХЧР — 4, прогрессирование — 3; МОБ-негативный статус был достигнут только у 1 пациента. При медиане наблюдения 14,5 месяцев, 12-месячная ВБП составила 86% (рис. 1), 12-месячная ОВ — 93% (рис. 2). У пациентов, получивших ауто-ТГСК, отчетливо прослеживается тенденция к улучшению показателей ВБП и ОВ (рис. 3).

Заключение. Трехкомпонентный режим VRD в качестве индукции при ВДММ ассоциируется с глубоким противоопухолевым ответом и имеет приемлемый профиль безопасности, включая пациентов с высоким цитогенетическим риском. Вместе с тем показатели МОБ-негативного статуса остаются низкими, что соответствует данным литературы. Конечной целью данной работы является персонализация терапии в зависимости от достигнутого МОБ-статуса после ауто-ТГСК.

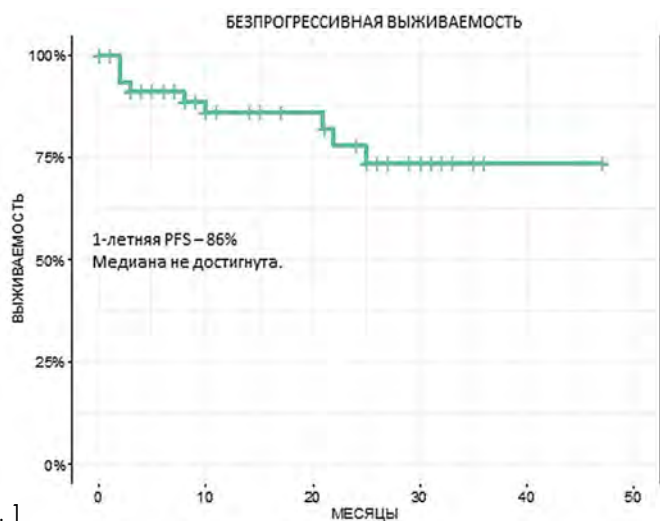


Рис. 1



Рис. 2

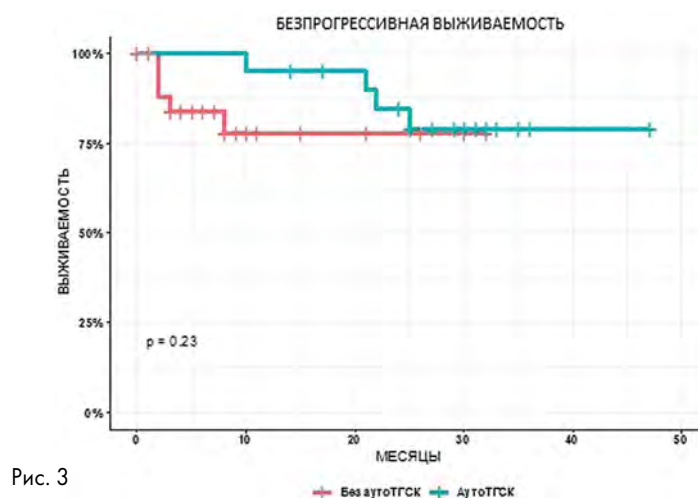


Рис. 3

Сеничкина Д. А.¹, Шакирова А. И.¹, Епифановская О. С.¹, Гапоненко И. Н.¹, Белоцерковская Е. В.², Малышечева А. Б.²,
Лепик К. В.¹, Моисеев И. С.¹

ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА ПУТЕМ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛ ИММУННЫХ «КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК»

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова,
²ФГБУН «Институт цитологии РАН»

Введение. Поиск новых способов терапии миелодиспластического синдрома (МДС) для групп больных высокого риска является актуальной задачей современной онкогематологии. Для ее решения обсуждается потенциал использования молекул, вовлеченных в сигнальные пути иммунных контрольных точек (ИКТ), таких как PD-1/PD-L1 и Tim-3/Gal-9, в качестве мишеней для таргетной терапии. Данные литературы позволяют предположить ключевую роль в проведении сигнала с этих рецепторов цитоплазматической киназы Akt.

Цель работы. Целью работы было оценить влияние ингибиторов Akt киназы на представленность PD-L1 и Tim-3 на поверхности модельных миелоидных клеточных линий человека для разработки подходов иммунотерапии МДС.

Материалы и методы. Исследовали следующие низкомолекулярные ингибиторы Akt производства Merck (США): Рапамицин (10 μM), Сорафениб (10 μM), Копанлисиб (10 μM), PD 98,059 (10 μM), дициклохлорид МК-2206 (10–30 μM), ингибиторы АКТ Х (10 μM), XVI (10 μM) и XVIII (1 μM). Тестирование производили на клетках KG-1, постоянно экспрессирующих TIM-3 и PD-L1, а также в ex vivo моделях стимуляции их экспрессии в клетках THP-1 и Моно-Мас-1 в присутствии интерферона. После инкубации клеток с ингибиторами в заданной концентрации в течение 24 часов, оценивали поверхностную экспрессию PD-L1 и Tim-3, а также жизнеспособность методом проточной цитофлуориметрии при окрашивании CD366/CD274/7-AAD.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным данным, ингибитор МК-2206 достоверно снижал долю PD-L1 позитивных клеток в линии KG-1 в концентрациях 10, 20 и 30 μM с 84,03±21,2% до 76,24±4,11%, 42,6±18,1% и 4,28±4,22% соответственно ($p<0,027$). Для ингибитора XVIII данный показатель составил 7,22±3,11% ($p<0,001$). Достоверное снижение экспрессии PD-L1 отмечалось также в присутствии Сорафениба до 56,33±21,85% ($p=0,009$). Снижение уровня экспрессии Tim-3 было также зафиксировано в условиях добавления МК-2206 (20 μM и 30 μM) с 85,52±12,63% до 67,55±8,62% и 21,9±7,6% соответственно ($p<0,039$), а также в присутствии ингибитора XVIII до 10,27±7,59% ($p<0,001$). Анализ

данных жизнеспособности показал, что снижение этого показателя достоверно ($p<0,001$) происходило в присутствии ингибитора XVIII (1 μM). Значимое снижение экспрессии PD-L1 наблюдалось и в клетках THP-1 при добавлении МК-2206 (30 μM) до 12,52±12,09% ($p=0,001$), и ингибитора XVIII 6,54±3,48% ($p=0,001$). При этом клетки отмечалось достоверное снижение жизнеспособности до 13,63±5,28% ($p=0,001$) и 34,18±10,83% ($p=0,002$) соответственно. В клетках Моно-Мас-1 активность всех ингибиторов, кроме Рапамицина, Копанлисиба и XIV, оказалась значимой в отношении снижения экспрессии PD-L1 ($p<0,0442$). Для TIM-3 ингибирование экспрессии было зафиксировано для всех этих соединений, кроме Сорафениба ($p<0,0201$). Снижение жизнеспособности относительно контроля было отмечено для всех молекул, кроме МК-2206 (10 μM) ($p<0,02$).

Заключение. Все тестируемые ингибиторы Akt показали значимое снижение уровня PD-L1 и Tim-3 хотя бы на одной клеточной линии. Наиболее яркий эффект показали МК-2206 и XVIII, что делает эти молекулы перспективными для дальнейшей доклинической разработки.

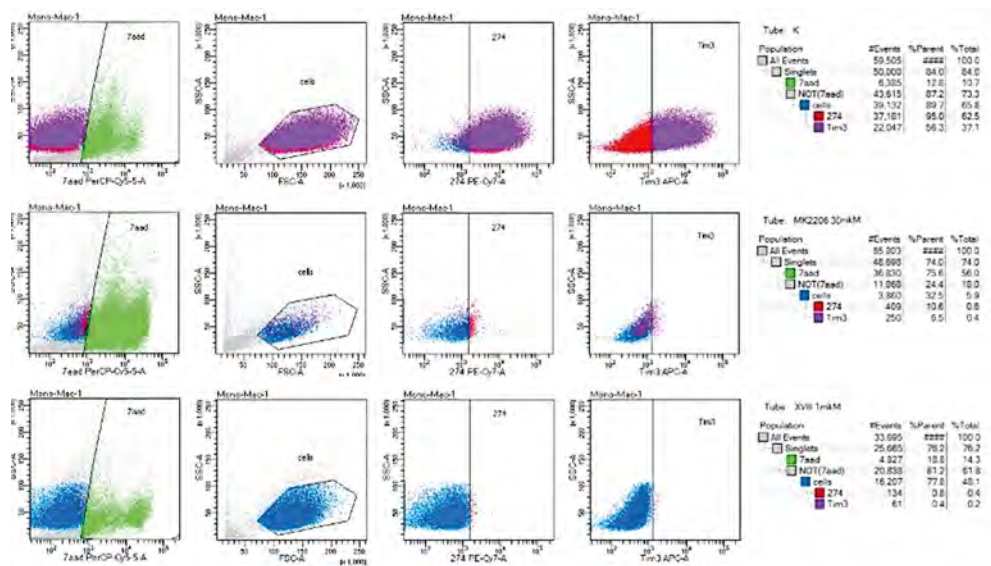


Рис. 1 Пример снижения уровня PD-L1 и Tim-3 под действием ингибиторов МК-2206 и XVIII на линии Моно-Мас-1

Сердюк О. Д., Персиянова Н. В., Яскульский Д. А., Кравцова И. В., Латыпова С. Г., Макаова Е. В., Величко С. В., Оберемченко К. С.,
Напсо Л. И., Новоспасская Н. В., Кучерявых Л. В., Смаглюк А. П.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛАТУЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ (ДВКЛ)

ГБУЗ «КОД № 1» МЗ Краснодарского края

Введение. На сегодняшний день 60% пациентов с ДВКЛ дают ответ после 1 линии терапии. 20–25% ранний рецидив, 15% больных релакторны. Появление новых опции для терапии крайне актуально.

Цель работы. Описать опыт применения препарата полатузумаб-ведотин в отделении гематологии ГБУЗ КОД № 1.

Материалы и методы. С апреля 2022 г. по июнь 2023 г. проведена терапия 4 пациентам. 2 мужчин и 2 женщины. Возраст от 42 до 64 лет. Диагноз: Диффузная В-крупноклеточная лимфома, non-GCB тип у 3 пациентов, Диффузная В-крупноклеточная лимфома, GCB тип, 1 пациент. Использованы схемы PIXT Pola-RB, Pola-R-DHAP, Pola-R-CHP. 3 пациента с 4 стадией заболевания. 1–2 стадия.

Результаты и обсуждение. Пациентка 42 лет, диагноз Диффузная В-крупноклеточная лимфома, GCB тип, IV стадия, Терапия в первой линии 3 цикла HyperCVAD/HMA, прогрессирование, 2 курса

R-IGEV, прогрессирование 1 курс Pola-R-DHAP (рекомендация федерального центра). Получен частичный ответ. Осложнения: постцитостатическая миелодепрессия 4ст, ССВР. Купирование осложнений привело к перерыву в лечении 4 недели, прогрессированию заболевания. Проведен 1 цикл Pola — RB, без эффекта. Продвинутое прогрессирование. Пациент 64г., поздний рецидив, IV стадия заболевания, после 4 линий терапии (R-CHOP, бендамустин, платина, гемцитабин). После 3 курсов Pola-RB получен частичный ответ, прогрессирование после 4 курса. Перевод на паллиативные схемы. Пациентка 61 год, II стадия заболевания. Первая линия терапии 6 курсов R-CHOP, частичный ответ по ПЭТ/КТ. Прогрессирование через 6 месяцев после окончания лечения. Проведено 4 курса Pola-RB, 2 курса RB до декабря 2022г. Сохраняется частичный ответ по ПЭТ/КТ 4 балла по ноябрь 2023 г. Пациент, 60 лет, первичный,

IV стадия заболевания, IPI 5 баллов. С мая по сентябрь 2023г проведено 6 курсов Pola-R-CHP. Получен полный метаболический ответ ПЭТ/КТ. Наблюдение. На схемах Pola-RB и Pola-R-CHP у всех пациентов развитие нейтропении 2–3 ст. Успешная коррекция колони-естимулирующими факторами (КСФ) без развития инфекционных осложнений.

Сингатулло Д. Р.¹, Кислова М. И.¹, Шаркунов Н. Н.¹, Дмитриева Е. А.^{1,2}, Юрова Е. В.¹, Денисов Н. А.¹, Птушкин В. В.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БРЕНТУКСИМАБА ВЕДОТИНА И БЕНДАМУСТИНА У ПАЦИЕНТОВ С КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КОГОРТЫ ПАЦИЕНТОВ БОТКИНСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

¹ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, ²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) характеризуется высоким процентом курабельности пациентов с локальными или распространенными стадиями. До 30% пациентов с ЛХ после терапии первой линии рецидивируют или оказываются рефрактерны к терапии. Комбинированная терапия брентуксимабом ведотином и Бендамустина (BvB) — простая в применении схема, которая может проводиться амбулаторно и позволяет добиваться ремиссий у значительной части пациентов. Это позволяет использовать данную схему в качестве терапии подготовки к ауто-ТГСК у молодых пациентов, а также в качестве терапии спасения при рецидивах после ауто-ТГСК. Для пожилых пациентов BvB является приемлемой терапевтической опцией при невозможности проведения трансплантации. Данные ретроспективных и проспективных исследований, касающихся BvB, свидетельствуют об удовлетворительной беспрогрессивной выживаемости (БПВ), причем 2-летняя БПВ достигает 60–90%, а общая выживаемость (ОВ) 80–90%.

Цель работы. Оценка ответа пациентов на терапию BvB при лечении рецидивирующей/рефрактерной классической лимфомы Ходжкина, в частности у пациентов после первой линии терапии, в отличие от многих других исследований.

Материалы и методы. Мы ретроспективно проанализировали истории пациентов с рецидивами и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина, получавших иммунохимиотерапию BvB в период с 2017 по 2023 год в Московском городском гематологическом центре Боткинской больницы. Брентуксимаб ведотин вводился в дозе 1,8 мг/кг в 1-й день, бендамустин — 90 мг/м² во 2-й день, циклы повторялись каждые 21 день. Оценка ответа проводилась по критериям Lugano. Анализ БПВ и ОВ проводился с использованием метода Каплана — Мейера. В PFS включались следующие случаи:

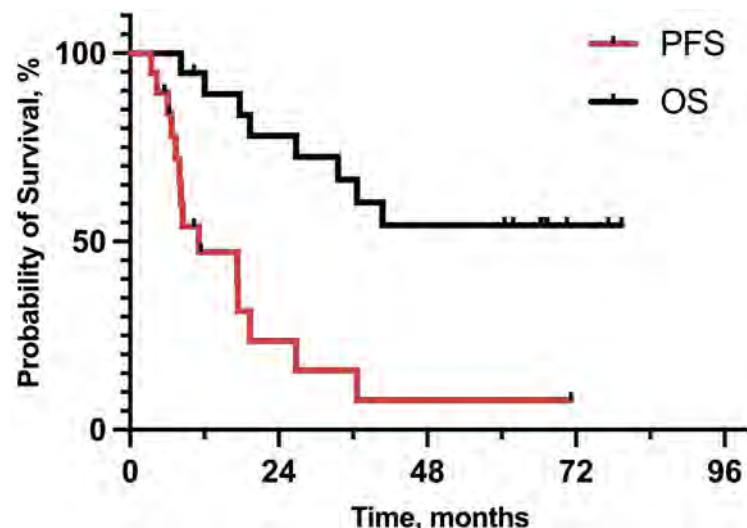


Рис. Беспрогрессивная выживаемость и общая выживаемость пациентов, получавших BvB.

Заключение. 1. Хорошая переносимость схем терапии с включением полатазумаба. Нейтропения контролируется применением КСФ. 2. Наилучший ответ получен у пациентов в 1 и 2 линиях терапии. 3. Целесообразно придерживаться зарегистрированных комбинаций ХТ. Pola-DHAP привела к развитию нейтропении 4 ст. и тяжелым инфекционным осложнениям, нарушению интервала введения и потере ответа.

прогрессирование заболевания, рецидив после завершения терапии, смерть в любом случае и переход к следующей линии терапии.

Результаты и обсуждение. В исследование были включены 19 пациентов, получивших как минимум один цикл BvB (табл.). Средний возраст пациентов составил 38 лет (диапазон 25–75 лет), 9 мужчин (47%) и 10 женщин (53%). Стадия заболевания на момент начала лечения: II — 6 (32%), III — 3 (16%), IV — 10 (53%). Медиана количества предшествующих линий терапии составила 3 (диапазон 1–5). Двенадцати пациентам (63%) перед проведением BvB была проведена лучевая терапия, и только 1 пациент (5%) получал лечение ниволумабом. Для 4 пациентов (21%) BvB являлась терапией спасения при рецидиве после ауто-ТГСК, для 4 пациентов (21%) BvB предшествовала ауто-ТГСК, 1 пациенту (5%) была проведена ауто-ТГСК после еще одной линии терапии. Общая частота ответа составила 68% (13 пациентов): 100% полный ответ. Стабилизация была достигнута у 5% (1 пациент), прогрессирование — у 26% (5 пациентов). Медиана наблюдения составила 40,7 месяца, БПВ составила 11 месяцев, а медиана общей выживаемости достигнута не была (рис.).

Заключение. Комбинация BvB является эффективной схемой терапии для пациентов, которые предварительно получали несколько линий терапии по поводу рецидивов ЛХ. У большинства пациентов в данном исследовании не удалось добиться полного ответа после первой линии. Режим BvB может применяться как у молодых, так и у пожилых пациентов, а также у кандидатов и не кандидатов на ауто-ТГСК.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика пациентов	N=19
Возраст, медиана (диапазон)	38 (25–75)
Мужчина/Женщина	9/10
Гистологический вариант кЛХ (%)	
Нодулярный склероз	14 (74%)
Смешанноклеточный	2 (11%)
Лимфоцитарная	2 (11%)
Лимфоидное истощение	1 (5%)
Стадия заболевания (%)	
II	6 (32%)
III	3 (16%)
IV	10 (53%)
ECOG (%)	
0–1	15 (79%)
2	2 (11%)
3	2 (11%)
Предшествующее количество линий, медиана (диапазон)	3 (1–5)
Предшествующая лучевая терапия (%)	12 (63%)
Предшествующая Ауто-ТГСК (%)	4 (21%)
Предшествующий Ниволумаб (%)	1 (5%)
Первично-рефрактерная (%)	7 (37%)
В-симптомы (%)	14 (74%)
Количество BvB циклов, медиана (диапазон)	6 (3–8)
Ауто-ТГСК после BvB (%)	5 (26%)
Алло-ТГСК после BvB (%)	3 (16%)

Сидорова Ю. В., Горенкова Л. Г., Рыжикова Н. В., Бидерман Б. В., Звонков Е. Е., Сударииков А. Б.

ИССЛЕДОВАНИЕ КЛОНАЛЬНОЙ РЕАРАНЖИРОВКИ ГЕНОВ Т-КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА ПО ГАММА- И БЕТА-ЦЕПИ: ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ПОДХОДА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕАКТИВНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Определение клональности по генам гамма и бета цепи Т-клеточного рецептора (*TCRG* и *TCRB*) при помощи ПЦР является важным диагностическим этапом исследования лимфопролиферативных поражений кожи. Наиболее часто необходимость дифференциального диагноза реактивный/опухолевый процесс возникает при начальной стадии (IA-IB; IIA) или эритродермической форме грибовидного микоза (ГМ), Т-клеточной ангиоиммунобластной лимфоме (АИТЛ), периферических Т-клеточных лимфомах неуточненных (ПТКЛн). Чувствительность выявления клональной Т-клеточной популяции сильно варьирует от пациента к пациенту и зависит от распространенности семейства V генов, которые участвуют в клональной реаранжировке, и от V-D-J разнообразия реактивного компонента, сопровождающего опухолевую популяцию. Нижний предел детекции клональных клеток для исследования гена *TCRG* варьирует от 1 до 20%, для *TCRB* — от 0,5 до 20%. Кроме того, клональные популяции Т-лимфоцитов присутствуют при реактивных дерматозах, аутоиммунных процессах. Мы сравнили результаты определения клональности по генам *TCRG* и *TCRB* у пациентов с подозрением на Т-клеточные лимфомы кожи.

Цель работы. Определить оптимальную тактику выявления клональности Т-клеток в биоптатах кожи.

Материалы и методы. В работе исследованы биоптаты кожи пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2015 года, которым проводился дифференциальный диагноз между реактивными дерматозами и поражением кожи при лимфоме, и которым одновременно выполнено определение клональности двумя методами — по генам *TCRG* и *TCRB*. Исследован 161 образец. Оценку клональности проводили по протоколу Biomed-2 на генетическом анализаторе Нанофор05.

Результаты и обсуждение. Результаты ПЦР-ФА по генам *TCRG* и *TCRB* совпали в 88% (141 из 161) исследованных образцов: 71 *TCRG*+/*TCRB*+, 69 *TCRG*-/*TCRB*-, 1 *TCRG*+/*TCRB*+/- . В 21 образце результаты определения клональности по генам *TCRG* и *TCRB* не совпадали (см. таблицу). Исследование дискордантных случаев с установленным диагнозом показывает, что 1) наличие положительного результата по генам одной из цепей *TCRG* или *TCRB* должно расцениваться как положительный результат, так как в 14 из 16 случаев у этих пациентов было подтверждено наличие опухолевого Т-клеточного поражения кожи; 2) нет значимого превосходства в использовании *TCRG*

или *TCRB*: в 6 из 16 случаев моноклональность была выявлена только по генам *TCRG*, в 10 из 16 по генам *TCRB*; 3) сомнительная клональность, выявленная по генам *TCRG*/*TCRB* скорее указывает на реактивный дерматоз (3 из 4-х случаев).

Заключение. Оба метода определения клональности по генам *TCRG* и *TCRB* показывают хорошую сходимость результатов (88% случаев). Мы рекомендуем начинать исследование биоптатов кожи с определения клональности по гену *TCRG*, что проще и дешевле. При положительном результате по гену *TCRG* общий результат определения клональности необходимо расценивать как положительный и не проводить дальнейшего подтверждения клональности по гену *TCRB*. При отрицательном или сомнительном результате желательнее подтвердить отсутствие клональности исследованием гена *TCRB*.

Таблица. Результаты ПЦР исследования образцов кожи с несовпадающими результатами

№	Результат	Диагноз
1	<i>TCRG</i> +/+/ <i>TCRB</i> -	ГМ IIA
2	<i>TCRG</i> +/-/ <i>TCRB</i> +	ГМ IB
3	<i>TCRG</i> +/-/ <i>TCRB</i> +	ГМ IA
4	<i>TCRG</i> -/ <i>TCRB</i> +	С-м Сезори
5	<i>TCRG</i> -/ <i>TCRB</i> +	ГМ IIIB
6	<i>TCRG</i> олиго/ <i>TCRB</i> +	ГМ IVB
7	<i>TCRG</i> +/+/ <i>TCRB</i> -	нет данных
8	<i>TCRG</i> +/+/ <i>TCRB</i> -	ГМ IIA
9	<i>TCRG</i> -/ <i>TCRB</i> +	ГМ IVA
10	<i>TCRG</i> -/ <i>TCRB</i> +	лихеноидный дерматит
11	<i>TCRG</i> олиго/ <i>TCRB</i> +	ПТКЛн
12	<i>TCRG</i> +/+/ <i>TCRB</i> -	ГМ
13	<i>TCRG</i> -/ <i>TCRB</i> +	ГМ IIIA
14	<i>TCRG</i> +/+/ <i>TCRB</i> -	АИТЛ
15	<i>TCRG</i> +/+/ <i>TCRB</i> -	ГМ IIA
16	<i>TCRG</i> +/-/ <i>TCRB</i> +	подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома
17	<i>TCRG</i> -/ <i>TCRB</i> +	нет данных
18	<i>TCRG</i> +/-/ <i>TCRB</i> -	гистиоцитоз
19	<i>TCRG</i> -/ <i>TCRB</i> +	спонгиозный дерматит
20	<i>TCRG</i> +/-/ <i>TCRB</i> -	лихеноидный дерматит
21	<i>TCRG</i> +/-/ <i>TCRB</i> -	ГМ IA

Скворцова Н. В.¹, Ковынев И. Б.¹, Нечунаева И. Н.², Воронцова Е. В.³, Поспелова Т. И.¹

АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО ИНДЕКСА КОМОРБИДНОСТИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», ²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», ³Государственная Новосибирская областная клиническая больница

Введение. Рост числа пациентов с множественной миеломой (ММ) обуславливает необходимость создания надежных инструментов оценки их соматического статуса (коморбидности), с целью персонализированного выбора оптимального режима терапии, способствующего минимизации ее токсичности, улучшению выживаемости и качества жизни больных.

Цель работы. Состояла в модификации индекса коморбидности множественной миеломы (МСИ) путем добавления дополнительной переменной, отражающей биологические свойства опухоли, и определении информативности новой шкалы — модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (М-МСИ), для предсказания исхода и выбора персонализированной терапии у больных ММ в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В исследование были включены 369 пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (134 мужчины и 235 женщин), госпитализировавшихся в отделение гематологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска. Медиана возраста больных составила 67 лет

(диапазон от 32 до 82 лет). Оценивалось прогностическое значение сопутствующих заболеваний и отдельных прогностических факторов в отношении общей выживаемости больных ММ.

Результаты и обсуждение. Многофакторный анализ Кокса показал, что наиболее значимыми предикторами снижения общей выживаемости больных ММ являются нарушение функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPi)), общее состояние по шкале Карновского ≤ 70%, ХОБЛ со средней (50% ≤ ОФВ1 < 80%) и тяжелой (30% ≤ ОФВ1 < 50%) степенью тяжести бронхиальной обструкции и соотношение к/л СЛП < 0,04 или > 65. Данные факторы были объединены во взвешенную 5-балльную шкалу, названную модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (М-МСИ). Сравнительный анализ выживаемости в зависимости от значения индекса М-МСИ позволил распределить пациентов с ММ на группы высокого (М-МСИ=3–4 балла) и стандартного (М-МСИ=0–2 балла) риска с достоверно различающимися показателями ОВ (медиана ОВ составила 19,5 месяца — в группе высокого и 76,6 месяца — в группе стандартного риска, $\chi^2=64,2, p<0,001$) и подтвердить прогностическое значение М-МСИ в отношении исхода ММ.

Заключение. Таким образом, по своей прогностической значимости в предсказании неблагоприятного исхода предлагаемая шкала М-МСИ превосходит свой прототип — индекс коморбидности множественной миеломы (МСИ) (5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска М-МСИ составила $(19,5 \pm 2,5)\%$ против $(76,6 \pm 2,7)\%$ в группе стандартного риска М-МСИ, $\log \text{rank } p=0,003$; 5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска МСИ составила $(36,5 \pm 3,4)\%$ против $(76,3 \pm$

$2,5)\%$ в группе стандартного риска М-МСИ, $\log \text{rank } p=0,012$) ($\chi^2=33,6$, $p<0,001$ для индекса МСИ против $\chi^2=64,2$, $p<0,001$ для индекса М-МСИ)), что подтверждает самостоятельное прогностическое значение М-МСИ в отношении исхода ММ и связано с возможностью оценки влияния на исход не только сопутствующих заболеваний, но и опухолевого процесса благодаря добавлению дополнительной переменной, отражающей биологические свойства опухоли.

Скиба Я. Б., Полушин А. Ю., Владовская М. Д., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ПРОФИЛЬ ЦЕФАЛГИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Неврологические осложнения могут влиять на прогноз в раннем и позднем посттрансплантационном периоде, а головная боль может являться одним из первых симптомов развития неотложной церебральной патологии

Цель работы. Сравнить удельный вес различных форм головной боли после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов с гемобластозами.

Материалы и методы. Проспективное наблюдательное исследование, проведенное в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с сентября 2020 г. по сентябрь 2023 г. В исследование включены 236 пациентов в возрасте старше 18 лет, которым, по назначению лечащего врача, выполнялась консультация невролога и которые имели активно предъявляемую жалобу на головную боль. Форма головной боли определялась в соответствии принципами международной классификации головной боли 3-го пересмотра (2018 г.). Оценивалась частота встречаемости цефалгий во время кондиционирования, раннем посттрансплантационном периоде (до Д+100) в сравнении с поздним посттрансплантационным периодом (после Д+100). Основное заболевание было представлено острым миелоидным лейкозом ($n=115$; 49%), острым лимфобластным лейкозом ($n=45$; 19%), апластической анемией ($n=19$; 8%), лимфомой ($n=16$; 7%), другими гемобластозами ($n=41$; 13%).

Результаты и обсуждение. В период кондиционирования, раннем посттрансплантационном периоде в сравнении с поздним посттрансплантационным периодом значимо чаще встречались различные вторичные формы головной боли ($64,6\%$ vs $26,8\%$; $p<0,001$), например головная боль, ассоциированная с нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием ($6,3\%$ vs $0,7\%$; $p=0,015$), головная боль, ассоциированная с системной инфекцией ($5,3\%$ vs $0,7\%$; $p=0,033$), головная боль в структуре энцефалопатии, ассоциированной с выбросом цитокинов ($4,3\%$ vs 0% ; $p=0,016$), однако наиболее частой причиной цефалгии был прием лекарственных препаратов ($12,5\%$ vs $5,8\%$; $p=0,087$) (табл., диагр.). В позднем посттрансплантационном периоде значимо чаще причиной головной боли были первичные формы ($60,1\%$ vs $21,9\%$; $p<0,001$), среди которых преобладали различными формы мигрени ($42,8\%$ vs $14,6\%$; $p<0,001$), головная боль напряжения ($13,0\%$ vs $7,3\%$; $p=0,162$), в единичных случаях — другие доброкачественные формы головной боли. Исключительно в данном периоде встречалась головная боль, ассоциированная с нейрорейкемией ($2,9\%$ vs 0% ; $p=0,093$). Удельный вес неуточненной головной боли (трактовались клинические случаи несоответствия головной боли ни одной из форм головной боли) был сопоставим в обоих сравниваемых периодах времени ($13,5\%$ в раннем периоде; $13,1\%$ в позднем периоде; $p=0,577$).

Заключение. Профиль форм головной боли после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток значимо различается в раннем и позднем посттрансплантационном периодах. В раннем посттрансплантационном периоде преобладают вторичные формы головной боли (прежде всего головная боль, ассоциированная с применением лекарственных препаратов); в позднем — первичные формы головной боли с преобладанием различных форм мигрени.

Таблица

Форма головной боли (код в соответствии с международной классификацией головной боли 3-го пересмотра (2018])	Кондиционирование и ранний период до Д+100, % (n)	Поздний период после Д+100, % (n)	Значимость различий (p), тест Фишера
1. Первичная головная боль	21,9 (21)	60,1 (83)	<0,001
1.1 Мигрень	14,6 (14)	42,8 (59)	<0,001
1.2 Головная боль напряжения	7,3 (7)	13,0 (18)	0,162
4.8 Монетовидная головная боль	-	1,5 (2)	0,237
4.7 Первичная колющая головная боль	-	0,7 (1)	0,404
4.3 Головная боль, ассоциированная с половой активностью	-	0,7 (1)	0,404
4.1 Первичная кашлевая головная боль	-	0,7 (1)	0,404
3.2.1 Эпизодическая пароксизмальная гемикрания	-	0,7 (1)	0,404
2. Вторичная головная боль	64,6 (62)	26,8 (37)	<0,001
8.1.9. 8.1.10 Головная боль, ассоциированная с приемом лекарственных препаратов	12,5 (12)	5,8 (8)	0,087
7.2.1 Постпункционная головная боль	10,3 (10)	5,1 (7)	0,122
11.5.1 Риногенная головная боль	6,3 (6)	7,2 (10)	0,767
6.2 Головная боль, ассоциированная с нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием	6,3 (6)	0,7 (1)	0,015
9.2 Головная боль, ассоциированная с системной инфекцией	5,3 (5)	0,7 (1)	0,033
7.8 Головная боль, ассоциированная с другими несосудистыми заболеваниями головного мозга (энцефалопатия, ассоциированная с синдром выброса цитокинов)	4,3 (4)	-	0,016
11.2.1 Цервикогенная головная боль	4,3 (4)	0,7 (1)	0,074
7.5 Головная боль, ассоциированная с интратекальной инъекцией	3,1 (3)	0,7 (1)	0,164
10.3.2 Головная боль, ассоциированная с кризовым течением артериальной гипертензии без острой гипертензионной энцефалопатии	3,1 (3)	1,4 (2)	0,384
7.4 Головная боль, связанная с внутричерепным образованием	2,1 (2)	-	0,089
A.10.7 Головная боль, ассоциированная с постуральной гипотензией	2,1 (2)	-	0,089
7.1.1 Головная боль, ассоциированная с вторичной внутричерепной ликворной гипертензией	1,0 (1)	0,7 (1)	0,796
10.7 Головная боль, ассоциированная с другими нарушениями гомеостаза (анемия)	1,0 (1)	-	0,230
8.3 Головная боль, ассоциированная с отменой лекарственных препаратов	1,0 (1)	-	0,230
9.1 Головная боль, связанная с внутричерепной инфекцией	1,0 (1)	-	0,230
7.2.3 Головная боль, ассоциированная с цереброспинальной фистулой (ликворная гипотензия)	1,0 (1)	-	0,230
7.4.2 Головная боль, ассоциированная с канцероматозным менингитом (нейрорейкемия)	-	2,9 (4)	0,093
7.3.2 Головная боль, ассоциированная с асептическим менингитом	-	0,7 (1)	0,230
14.2 Головная боль неуточненная	13,5 (13)	13,1 (18)	0,577
Всего	100 (96)	100 (138)	



Смирнова А. Г., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Смыкова О. Г., Афанасьева К. С., Гиндина Т. Л.,
Бабенко Е. В., Кулагин А. Д., Аюбова Б. И.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ

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

Введение. Появление новых нехимиотерапевтических методов терапии изменило прогноз пациентов с рецидивами (рец) острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) как до, так и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК).

Цель работы. Проанализировать частоту, время развития, характер и прогноз рецидивов ОЛЛ после алло-ТГСК.

Материалы и методы. С 2014 по 2022 г. алло-ТГСК получили 312 взрослых пациентов с ОЛЛ, медиана возраста составила 30 (18–60) лет, медиана наблюдения 26 (11–114) мес. Из 301 пациента, находившегося в ремиссии после алло-ТГСК, у 96 развился рецидив, из них Т-ОЛЛ — 15%, В-ОЛЛ Ph — 71% и 14% — В-ОЛЛ Ph+; у 59% ранний (до 12 мес), у 41% поздний, медиана развития рецидива составила 15 мес (1–112) мес. В 59% случаев имело место изолированное поражение КМ, в 23% — экстрамедуллярное (ЭМ), 18% — КМ+ЭМ. Все пациенты Т-ОЛЛ в рецидиве получали только ХТ, из 82 В-ОЛЛ только ХТ проводилась 65% пациентам, 35% пациентам — иммунотерапия (ИТ) блинатумабом (Блино) и/или инотузумаба озогомицином (Ино), больные с Ph+ — в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ. После достижения ремиссии выполнено 5 повторных алло-ТГСК. При развитии повторного рецидива после ИТ/повторной алло-ТГСК 5 пациентов получили терапию CAR-T, одному впоследствии была выполнена консолидация алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Вероятность рецидива (ВР) после алло-ТГСК при Т-ОЛЛ составила 32%, В-ОЛЛ Ph+48%, В-ОЛЛ Ph — 49%. После ХТ в первой линии терапии рецидива в группе В-ОЛЛ 33% (20/61) пациентов достигли ремиссии, после Ино 92% (11/12) и после Блино 33% (6/9). Во всей когорте ОЛЛ 3-летняя ОВ после рецидива составила 33%, медиана 20 мес. У пациентов, которым проводилась только ХТ ОВ составила 21% в течение 3 лет, при назначении ИТ на одном из этапов терапии рецидива — 63% ($p=0,000$). Вариант развития (КМ/ЭМ), время развития (до/после 12 мес), рецидива и кариотип статистически значимо не влияли на ОВ. Пациенты с хрРТ-ПХ (n17) имели более высокую вероятность ОВ, 53% vs 29%. У 30 пациентов развился повторный и последующие рецидивы, 17 из них достигли повторную ремиссию, в том числе 6 после ИТ и CAR-T. На момент анализа в группе повторных рецидивов после алло-ТГСК живы 24 пациента с медианой наблюдения 58 мес.

Заключение. Иммунотерапия рецидива ОЛЛ после алло-ТГСК имеет преимущество перед химиотерапией по параметру ОВ (63% vs 21%). При развитии повторных рецидивов возможно достижение повторных ремиссий при назначении ИТ и CAR-T терапии. Появившиеся в недавнее время возможности иммунотерапии В-ОЛЛ позволяют рассчитывать на улучшение результатов лечения крайне неблагоприятной группы больных с рецидивами после алло-ТГСК. Вопрос выбора оптимального протокола лечения и показания к повторной алло-ТГСК остается открытым.

Смирнова С. Ю., Аль-Ради Л. С., Якутик И. А., Моисеева Т. Н.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА МЕК-КИНАЗЫ ПРИ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОМ ЛЕЙКОЗЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — хроническое индолентное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание. При неэффективности стандартной терапии ВКЛ хорошо изучено применение ингибитора BRAF-киназы — вемурафениба. Опыт применения ингибиторов MEK-киназ в монотерапии ограничен.

Цель работы. Оценить возможность применения траметиниба у больных с классическим ВКЛ (кВКЛ) (в том числе без мутации гена *BRAF*).

Материалы и методы. Показанием к применению траметиниба было резистентное течение ВКЛ (1 больная) или необходимость специфической терапии ВКЛ в условиях глубокой нейтропении, инфекционных осложнений при отсутствии мутации *BRAF* или непереносимости вемурафениба (2 больных). У 2 больных мутации гена MAP2K1 не выявлены, у 1 больной выявлена мутация гена MAP2K1. Траметиниб применяли в дозе 1 мг/сут у 2 больных с ВКЛ без мутации *BRAF* и у 1 больного с мутацией *BRAF*. Длительность терапии траметинибом составила 3 мес. у 2 больных и 19 мес. у 1 больной.

Результаты и обсуждение. Больная Ч, 1955 г.р. с диагнозом «кВКЛ без мутации *BRAF*», установлен в 2015 г. Состояние после 4 линий терапии с 2015 г. (спленэктомия, интерферон-α+кладрибин+ритуксимаб, кладрибин+обинутузумаб, моксетумумаб пасудотокс). При очередном рецидиве монотерапия траметинибом в дозе 1 мг/сут (доза 2 мг/сут. была снижена через 2 нед. от начала терапии в связи с побочными эффектами в виде кожной токсичности) привела к достижению частичной ремиссии через 6 мес. Через 19 мес. констатирован рецидив заболевания. Больной Б, 1939 г.р. с диагнозом «кВКЛ без мутации *BRAF*», установлен в 2022 г. В связи с отсутствием

эффекта терапии интерфероном-α, для купирования глубокой нейтропении (абсолютное число нейтрофилов на момент начала лечения 1×10^9) перед проведением химиотерапии кладрибином был успешно применен траметиниб в дозе 1 мг/сут в течение 3 мес, терапия кладрибином проведена в полном объеме без осложнений. Через 5 мес. после окончания терапии кладрибином констатирован рецидив заболевания. Терапия траметинибом возобновлена в дозе 1 мг/сут. с частичным эффектом. Больной Н, 1944 г.р. с диагнозом «кВКЛ с мутацией *BRAF*», установлен в 2022 году. Проведение терапии интерфероном-α на момент установления диагноза было невозможным в связи с тяжестью состоянием (тотальная двусторонняя пневмония, кардиальная патология, агранулоцитоз), терапия вемурафенибом была отменена через 10 дней от начала в связи с аллергической реакцией. В качестве подготовительного этапа для купирования глубокой нейтропении перед проведением химиотерапии кладрибином был успешно применен траметиниб в дозе 1 мг/сут в течение 3 мес, терапия кладрибином проведена в полном объеме без осложнений. Пациент наблюдается в ремиссии заболевания.

Заключение. Траметиниб может использоваться для купирования нейтропении и профилактики агранулоцитоза как подготовительный этап при невозможности применения, интерферона-α у больных с ВКЛ, в том числе у больных с отсутствием мутации *BRAF* и у больных с непереносимостью вемурафениба. Монотерапия траметинибом может быть эффективна при применении препарата в сниженной дозировке (1 мг/сут). Препарат эффективен и при отсутствии мутации MAP2K1, в отличие от вемурафениба, эффективного только при наличии мутации V600E гена *BRAF*.

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

РИСК-АДАПТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РАСПРОСТРАНЕННОЙ СТАДИИ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭСКАЛИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны (ЭЛМЗ) распространенной стадии считается неизлечимой опухолью с длительной общей выживаемостью. Несмотря на благоприятный в целом прогноз, опухоль отличается клинической гетерогенностью. У пациентов с такими факторами риска как повышение ЛДГ, стадия III-IV, множественное экстранодальное поражение (шкала MALT-IPI, R-MALT-IPI), высокая метаболическая активность по данным ПЭТ, отмечается короткая выживаемость без прогрессирования (ВБП) и высокая частота трансформации. Современные клинические рекомендации адаптированы прежде всего для старшей возрастной группы пациентов и предлагают универсальный подход всех больных независимо от факторов риска. Поэтому для молодых пациентов с лимфомой из клеток маргинальной зоны группы высокого риска (экстранодальная, нодальная и селезеночная форма) нами был разработан протокол эскалированной терапии «LMZ-015».

Цель работы. Представить результаты лечения по протоколу «LMZ-015» у больных ЭЛМЗ.

Материалы и методы. В протокол включались пациенты с ЭЛМЗ в возрасте 18–60 лет с промежуточным/высоким риском по шкале MALT-IPI и R-MALT-IPI, SUVmax>7 по данным ПЭТ-КТ. Все пациенты получили 4 курса ПХТ по ротирующей схеме R-ЕРОСН/R-BAC с ПЭТ-контролем через месяц после 4 курса.

Результаты и обсуждение. В исследование было включено 11 пациентов с ЭЛМЗ. Медиана 48 лет (от 31 до 66 лет), 2 мужчин и 9 женщин. У 7 больных выявлялось множественное экстранодальное поражение. Средний SUVmax в опухоли составил 9,53. После окончания

терапии общий ответ составил 100%, полные ПЭТ-негативные ремиссии 91%. У одной пациентки с частичным ответом (DS4), ПЭТ-негативная ремиссия была установлена при повторном обследовании через 4 месяца. Полный противоопухолевый ответ сохраняется у всех больных при среднем сроке наблюдения 65 мес. (рис.). Переносимость лечения была удовлетворительной, тяжелых проявлений ранней или поздней токсичности не наблюдалось.

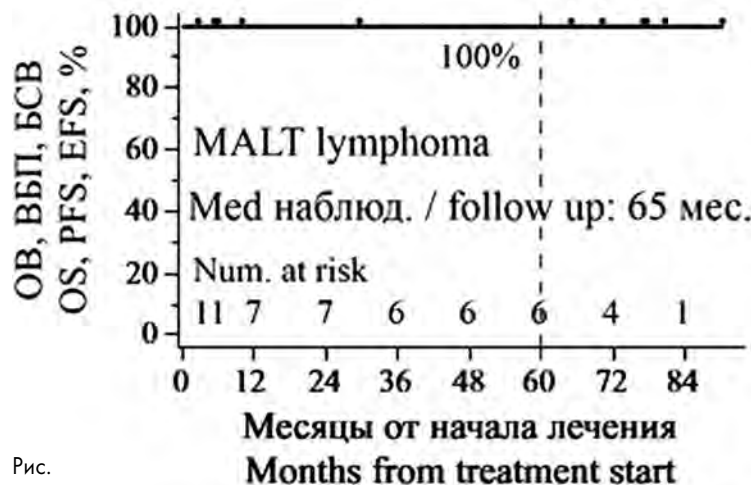


Рис.

Смолянинова А. К.¹, Конопля Н. Е.², Поляков С. Л.², Саридзе Э. Х.², Галстян Г. М.¹, Звонков Е. Е.¹, Паровичникова Е. Н.¹

ПЕРВЫЙ ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ CAR-T КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ (ФЛ)

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²РНПЦ ОМР ИМ. Н.Н. Александрова, Респ. Беларусь

Введение. CAR T-терапия — это эффективный метод клеточной терапии, частота устойчивых противоопухолевых ответов зависит от количества линий циторедуктивной химиотерапии (ЦРХТ). После множества курсов ЦРХТ может наблюдаться истощенный фенотип Т-клеток, в таких случаях получается CAR-T клеточный продукт недостаточной клеточности, со сниженной способностью к экспансии, пролиферативной и противоопухолевой активностью. Поэтому при агрессивных лимфомах появилась тенденция к более раннему применению CAR-T. При ФЛ CAR-T применяется только при 3–4 рецидиве, при этом у 40–50% пациентов не достигается устойчивого эффекта. Можно предположить, что CAR-T будет более эффективна в первой линии лечения, без предшествующей лимфотоксической ЦРХТ.

Цель работы. Описать первый опыт CAR-T у пациентки с ФЛ, ранее не получавшей ЦРХТ.

Материалы и методы. У женщины 57 лет в 2022 г. на основании ИГХ и FISH исследования биоптата л/у был установлен диагноз ФЛ II–2 гр. t(14;18)+. Также выявлялось поражение костного мозга с персистенцией опухолевого клона в крови (330 кл./мкл). При ПЭТ-КТ визуализировались все группы л/у до 2 см, max SUV5.2. Пациентка обратилась за консультацией в апреле 2023 г., обсуждались различные варианты лечения, однако, учитывая желание пациентки, ее категорический отказ от ХТ, было принято решение о проведении CAR-T терапии.

Результаты и обсуждение. Пациентке были заготовлены аутологичные CD19-CAR 2-го поколения (CART19). В течение 3 дн. перед CART19 вводились флударабин 30 мг/м² и циклофосфан

300 мг/м². 04.07.2023 проведена трансфузия 0,2×10⁶ CART19/кг. На +9 д. развилась афазия и мышечная слабость, т.е. ICANS II ст. Начато введение дексаметазона 10 мг/м² каждые 6 ч., однако через 5 часов появилась тонико-клонические генерализованные судороги, развилась кома (IV ст. ICANS). Была начата ИВЛ в условиях отделения интенсивной терапии, пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг/сут.), терапия тиопенталом. На +10 д. из-за отсутствия эффекта начата терапия анакинрой 100 мг в/в с последующим увеличением дозы до 8 мг/кг. На +13 д. появилась реакция на вербальную стимуляцию. На +15 д. восстановилось сознание, прекращена ИВЛ. Следует отметить, что ICANS развился без признаков синдрома высвобождения цитокинов. Экспансия CART19 нарастала очень быстро: +6 д. — 540 кл/мл; +8 д. — 13,6×10⁵ кл/мл; +9 д. — 180×10⁵ кл/мл (начало ICANS); +10 д. — 960×10⁵ кл/мл (на стероидах, до анакинры); +12 д. — 400×10⁵ кл/мл (на стероидах и анакинре). Пациентка выписана на +36 день. На +148 дней CART19 составляли 0,38%. Достигнута полная ПЭТ-МОБ-ремиссия (исследовалиIGHV, соДНК). Сохраняются минимальные неврологические проявления.

Заключение. Описан первый случай применения CAR-T у пациентки без ХТ. В результате была достигнута ремиссия опухоли. Осложнением была выраженная нейротоксичность. ICANS 4 ст. наблюдается у 5–10% пациентов, причины точно неизвестны. Возможно сочетание таких факторов как экспрессия CD19 клетками ЦНС, гиперактивация «стволовых Т-клеток памяти» с выраженной эффекторной функцией, большая масса опухоли и т.д. При назначении CAR-T нелеченым больным должны обсуждаться возможные повышенные риски тяжелых осложнений.

Смолянинова А. К., Джулакян У. Л., Татарникова С. А., Габеева Н. Г., Беляева А. В., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С.,
Гармаш А. С., Гемджян Э. Г., Кохно А. В., Звонков Е. Е.

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ (ВДХТ) С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК (АУТО-ТГСК) В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С НОДАЛЬНОЙ И СЕЛЕЗЕНОЧНОЙ ФОРМОЙ ЛИМфомы ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ (НЛМЗ, ЛМЗ) ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ЛМЗС и НЛМЗ относятся к редким опухолям лимфатической системы и имеют во многом сходные морфологические и иммунофенотипические особенности. Стандартной терапии первой линии для пациентов ЛМЗС и НЛМЗ не существует, рандомизированных исследований для этой группы пациентов никогда не проводилось. Независимо от варианта терапии, примерно 40% пациентов опухоль рецидивирует в первые 5 лет от установления диагноза. Как и для фолликулярной лимфомы, для ЛМЗ мощным негативным прогностическим фактором, является рецидив в первые 24 месяца (Progression of disease within 2 years/POD24). Среди всех подтипов ЛМЗ именно ЛМЗС и НЛМЗ отличаются самой высокой частотой POD24 (15–25%). На догоспитальном этапе оценка рисков при ЛМЗС и НЛМЗ проводится при помощи прогностических шкал ILL, sHPLL, FLIPI, оценивается метаболическая активность при ПЭТ. Эффективной терапевтической стратегии для пациентов из группы высокого риска нет. Поэтому для молодых пациентов НЛМЗ и ЛМЗС

группы высокого риска нами был разработан протокол эскалированной терапии «LMZ-015».

Цель работы. Представить результаты лечения по протоколу «LMZ-015» у больных НЛМЗ и ЛМЗС.

Материалы и методы. В протокол были включены пациенты с НЛМЗ и ЛМЗС в возрасте 18–60 без тяжелой сопутствующей патологии лет при наличии 1 из следующих критериев: промежуточный/высокий риск по шкале ILL, sHPLL, ранний рецидив/прогрессия после спленэктомии (СЭ), SUVmax>7 по ПЭТ-КТ, признаки трансформации (увеличенное количество крупных клеток, Ki67≥30%). Случаи ЛМЗ с патогенной мутацией в гене TP53 из исследования исключались.

Результаты и обсуждение. С 2015 г. в исследование включено 7 больных (2 НЛМЗ и 5 ЛМЗС). Медиана 47 лет (от 39 до 60 лет), 3 мужчин и 4 женщин. У 2 из 5 пациентов ЛМЗС на момент начала протокола была гигантская спленомегалия, у других 3 больных селезенка исходно была удалена. У 3 пациентов была лейкомизация. Средний SUVmax в опухоли составил 10,5. В соответствии с протоколом «LMZ-015», 6 пациентов получили 4 курса по схеме R-ЕРОСН/R-BAC и ауто-ТГСК с BEAM, а одной больной в связи с недостигнутой полной ремиссией дополнительно проведена секвенциальная ВДХТ. Общий ответ составил 100%, полные ПЭТ-негативные ремиссии 100%. Один больной умер от COVID-19 через 8 мес. после лечения. Пятилетняя общая (ОВ), бессобытийная (БМВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость составили 85%, время без прогрессирования (ВБП) – 100% (медиана наблюдения 26 мес., от 2 до 102 мес.) (рис.). Переносимость лечения была удовлетворительной, у пациентов с массивным поражением селезенки отмечались явления гематологической токсичности III-IV степени на всех курсах химиотерапии.

Закключение. Первый опыт применения ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии НЛМЗ и ЛМЗС группы высокого риска показал высокую эффективность данной стратегии. Показана возможность достижения устойчивых полных ремиссий в том числе у пациентов с гигантской спленомегалией, морфологическими признаками трансформации и лейкомической формой заболевания.

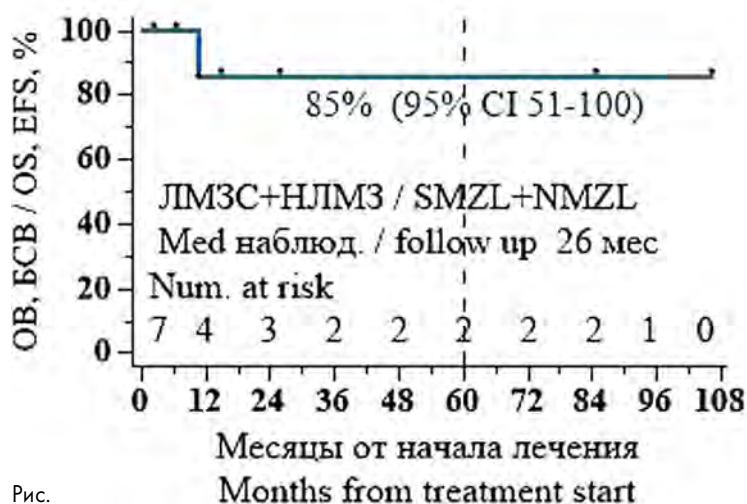


Рис.

Смолянинова А. К., Сидорова Ю. В., Никулина Е. Е., Большаков И. В., Беляева А. В., Гемджян Э. Г., Судариков А. Б., Звонков Е. Е.

МОНИТОРИНГ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ (МОБ) У РАНЕЕ НЕЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМфомой, ПОЛУЧИВШИХ ВЫСОКОДОЗНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ (ВДХТ) С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК (АУТО-ТГСК) ПО ПРОТОКОЛУ «FL-015»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Несмотря на успехи в терапии ФЛ, у 20% пациентов развиваются ранние рецидивы, что ассоциируется с высоким риском трансформации и смерти от опухоли (Progression of disease within 2

years/POD24). Все известные прогностические шкалы не позволяют прогнозировать ответ на лечение и поэтому не могут использоваться для риск-адаптированной терапии. Мониторинг МОБ позволяет проводить оценку рисков на всех этапах лечения, определить показания к консолидации и поддерживающей терапии. В результате применения ВДХТ с ауто-ТГСК в первой ремиссии ФЛ у 70% больных достигаются очень длительные ремиссии, снижается частота POD24 [Metzner B., 2021]. В настоящее время доступны только ограниченные данные мониторинга МОБ у пациентов с ФЛ на фоне ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии терапии.

Цель работы. представить возможности интеграции МОБ в проспективном исследовании ВДХТ с ауто-ТГСК «FL-015».

Материалы и методы. в исследование включались ФЛ I–3A стадии t(14;18)+ с III–IV стадиями или II стадией с bulky. Лечение по протоколу «FL-015» включало: 4 R-CHOP, 2 R-DHAP и BeEAM с ауто-ТГСК. Оценка МОБ проводилась в периферической крови (ПК) и/или костном мозге (КМ) после 4 курсов R-CHOP, перед сбором ГСК, после окончания протокола «ФЛ-2015» и далее каждые 6 месяцев в период поддерживающей терапии или наблюдения. Для определения МОБ проводили исследование В-клональности



Рис.

по генам IGH (ПЦР-IGH) методом мультиплексной ПЦР (качественно) и перестроек BCL2::IGH (MBR, mcr) методом ПЦР в реальном времени (количественно).

Результаты и обсуждение. С 2015 г. в исследование были включены 52 пациента, из них у 38 был доступный материал для исследования. Количественная оценка МОБ у пациентов, получавших терапию до 2022 г., проводилась ретроспективно. У 35 (95%) из 38 больных был выявлен клональный маркер для оценки МОБ, при этом у 13 (81%) из 16 пациентов с отрицательным результатом ПЦР-IGH, молекулярный маркер был выявлен при ПЦР-BCL2::IGH (табл.). У 80% пациентов без гистологического вовлечения КМ определялась персистенция BCL2::IGH+ опухолевых клеток. После 4 курсов «R-CHOP» МОБ-статус была достигнута у 53% больных. После полного завершения протокола «ФЛ-2015» МОБ не выявлялась у 92% больных. По результатам многофакторного анализа положительный МОБ-статус перед заготовкой ГСК оказался прогностически неблагоприятным независимым предиктором прогрессии и рефрактерности. Положительный МОБ-статус был неблагоприятным прогностическим признаком (hazard ratio >1) для выживаемости без прогрессирования (ВБП) (рис.).

Заключение. Представленные данные подтверждают потенциальную прогностическую ценность оценки МОБ у пациентов, получающих ВДХТ. Независимым предиктором неблагоприятного исхода является сохранение МОБ+ статуса перед заготовкой ГСК. Учитывая, что у пациентов после ВДХТ наблюдается быстрый клиренс опухоли из крови и костного мозга, оценка МОБ должна

проводится высокочувствительными количественными методами такими как ПЦР в реальном времени.

Таблица 1. Результаты ПЦР-оценки МОБ

Пациенты	N	%
Пациенты с молекулярным маркером:		
IGH+	21	57%
BCL2::IGH+	34	92%
Пациенты МОБ-отриц. после 4 R-CHOP*	20	53%
Пациенты МОБ-отриц. до заготовки ГСК*	13	62%
Пациенты МОБ-отриц. <u>после</u> окончания терапии*	35	92%

*У части больных с выявленным молекулярным маркером образцы для анализа были недоступны

Смыкова О. Г., Федорова Л. В., Лепик К. В., Чекалов А. М., Кондакова Е. В., Стельмах Л. В., Байков В. В., Михайлова Н. Б., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

НИВОЛУМАБ-СОДЕРЖАЩИЕ РЕЖИМЫ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

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

Введение. Первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ) представляет собой редкую и агрессивную неходжкинскую лимфому. Пациенты с резистентной и рецидивирующей (р/р) ПМВКЛ имеют крайне неблагоприятный прогноз. Результаты химиотерапии остаются неудовлетворительными, и 2-летняя общая выживаемость не превышает 15–29%. В патогенезе ПМВКЛ играет важную роль экспрессия лигандов программируемой клеточной гибели 1, которая встречается в 30–80% случаев. Таким образом, применение ниволумаба может повысить эффективность терапии р/р ПМВКЛ.

Цель работы. Оценить эффективность иммунотерапии на основе ниволумаба у пациентов с р/р ПМВКЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 49 пациентов с р/р ПМВКЛ. Медиана возраста составила 31 (18–57) год. Медиана количества линий предшествующей терапии — 3 (2–5) линии. Большинство пациентов 82% (n=40) имели первично резистентное течение лимфомы. Стадия III-IV была у 65% (n=32) пациентов, ECOG 2–3 у 37% (n=18) пациентов, массивное опухолевое образование (bulky) у 43% (n=21) пациентов. Пациенты получали терапию ниволумабом в следующих режимах: ниволумаб в комбинации

с химиотерапией (Ниво+ХТ) — 31 пациент, в комбинации с брентуксимабом ведотином (Ниво+БВ) — 12 пациентов, монотерапия ниволумабом — 6 пациентов. Анализ проводился в RStudio (v2022.07.2).

Результаты и обсуждение. Во всей группе пациентов, получивших ниволумаб в разных режимах, объективный ответ (ОО) на терапию составил 59% (n=29): полный ответ (ПО) был достигнут у 41% (n=20), частичный ответ (ЧО) — у 18% (n=9) пациентов. В группе Ниво+ХТ — ОО 58%, ПО 42%, в группе Ниво+ БВ — ОО 67%, ПО 33%, в группе монотерапии ниволумабом — ОО 50%, ПО 50%. При медиане наблюдения 18 месяцев, 2-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 55,3% (95% ДИ, 20–72), медиана ОВ — не достигнута; 2-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 40,4% (95% ДИ, 13–54), медиана ВБП — 8,7 месяцев. В группе пациентов, которые достигли ОО, 2-летняя ОВ и ВБП составили 71% (95% ДИ, 45–83) и 54% (95% ДИ, 26–68), соответственно. Иммунные нежелательные явления 3–4 степени были выявлены у 8,2% пациентов.

Заключение. Ниволумаб в различных режимах продемонстрировал эффективность у пациентов с р/р ПМВКЛ. Эти результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на поиск наиболее оптимальных комбинаций с ниволумабом.

Снежко И. В.¹, Бурнашева Е. В.¹, Шатохин Ю. В.¹, Мацуга А. А.¹, Зельцер А. Н.¹, Харитонова М. В.¹, Бурцева Е. А.¹, Осипьян Э. Г.¹, Кузуб Е. И.¹, Куцмелова В. Ю.², Сергиенко Н. А.³

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ С ТРАНСФОРМАЦИЕЙ В ОСТРЫЙ МОНОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ПАЦИЕНТКИ С МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ ВАЛЬДЕНСТРЕМА

¹ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ, ²ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», ³ГБУ РО «ГБСМП им. В.И. Ленина» в г. Шахты, Россия

Введение. Наличие у одного пациента метасинхронных и синхронных опухолей, 2-х гематологических заболеваний, особенно на фоне циторедуктивной терапии алкилирующими препаратами, все чаще встречается в клинической практике. Как правило, кожные поражения наиболее часто встречается при ОМЛ М-5 варианте, у 10% пациентов с ХММЛ, и связаны с прогрессированием заболевания до ОМЛ.

Цель работы. На клиническом примере показать особенности диагностики сочетания макроглобулинемии Вальденстрема (МВ) и миелоидной саркомы.

Материалы и методы. В основу положена характеристика заболевания у пациентки 66 лет с данной патологией.

Результаты и обсуждение. Пациентке в возрасте 60 лет на основании наличия моноклонального парапротеина (IgM каппа

типа — 49 г/л), в миелограмме лимфоцитоза 61,6%; плазматических клеток — 6% диагностирована МВ. Проводились курсы ПХТ по схемам бортезомиб+дексаметазон — 2, ритуксимаб+флударабин+дексаметазон — 2, флударабин+циклофосфамид — 5. В течение 4 лет медленное прогрессирование заболевания (прирост уровня парапротеина). При резком его повышении с 8,7 г/л до 36,4 г/л выявлены моноцитоз (49%, $2,8 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ 68 мм/час, гиперпротеинемия 103,1 г/л, гепатоспленомегалия (печень — 160×75 мм, селезенка — 147×60 мм); в миелограмме моноциты — 2,4%, лимфоциты — 7,0%, плазматические клетки — 3,0%. Терапия Chl-P осложнилась обострением герпесвирусной инфекции, на фоне 6 курсов RB достигнута нормализация уровня общего белка, регрессировали слабость, геморрагический синдром, парестезии в дистальных отделах конечностей, достигнута ЧР при сохранении моноцитоза в крови. Спустя год отмечено появление множественных высыпаний по всему телу розоватого цвета округлой формы, различного диаметра, незначительно возвышающихся над поверхностью кожи (папулы), незудящих, диаметром

5–15 мм, тромбоцитопении $68 \times 10^9/\text{л}$, моноцитоза — 55–75%; общий белок — 68,9 г/л, ЛДГ — 498 ЕД/л. При ИФТ периферической крови — 0,8% клеток с экспрессией мембранного антигена CD34⁺ (CD34-HLA DR⁺CD14⁺CD15⁺CD11c⁺CD64⁺CD65⁺CD11b⁺МРО су⁺CD71⁺сD19⁺CD235a⁺). В миелограмме моноциты-67,2%; бласты — 14,2% крупных размеров (ОМЛ М-5). При ГА и ИГХ кожных высыпания — клетки опухоли экспрессируют LCA, CD15, Myeloperoxidase, CD68, CD4, CD56, высокая пролиферативная активность; морфологическая картина и иммунофенотип клеток инфильтрата более всего соответствуют миелоидной саркоме/острому миелоидному лейкозу с поражением кожи. Диагностирован ХММЛ, трансформация в острый монобластный лейкоз с внекостномозговыми очагами. Проводилась терапия малыми дозами цитарабина. Пациентка погибла.

Заключение. Необходима верификация новых клинических и лабораторных проявлений у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной системы, особенно в случаях их нетипичности для имеющейся патологии.

Снежко И. В., Шатохин Ю. В., Бурнашева Е. В., Мацуга А. А., Кузуб Е. И., Бурцева Е. А., Осипьян Э. Г., Рябикина Е. В., Дегтерева Е. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЕМТУЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ДИФFUЗНОЙ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ CD20⁺, ALK⁺, CD30⁺ ЛИМФОМЫ

ФГБОУ ВО «РостГМУ»

Введение. Диффузная анапластическая крупноклеточная CD20⁺, ALK⁺, CD30⁺ лимфома — редкая агрессивная периферическая Т-клеточная НХЛ, представляющая трудности в лечении.

Цель работы. На клиническом примере показать эффективность алемтузумаба с курсами СНОР в лечении диффузной анапластической крупноклеточной CD20⁺, ALK⁺, CD30CD лимфомы при сроке наблюдения 16 лет.

Материалы и методы. Представлена история болезни пациентки с диффузной анапластической крупноклеточной CD20⁺, ALK⁺, CD30⁺ лимфомы, ремиссией 15 лет после терапии моноклональным анти-CD52 антителом алемтузумаб (кемпас) в сочетании со схемой СНОР.

Результаты и обсуждение. Заболела в возрасте 29 лет, когда в 2006 г. появились боли в левой нижней конечности, усиливающиеся при ходьбе. По поводу остеомы проведена расширенная биопсия левой подвздошной кости, однако сохранялись 2 очага деструкции. Спустя 3 мес в клинике Австрии по поводу фиброзной дисплазии проведена расширенная биопсия с вылучиванием очага и наполнением костным цементом. Спустя 8 мес нарастает интенсивный болевой синдром, при МРТ исследовании — объемное новообразование мелких тканей левого тазобедренного сустава, очаговые изменения видимых костей таза с обеих сторон. Затем отмечается быстрый рост лимфатических узлов левой паховой и подвздошной областей

с компрессией сосудов, развитием тяжелого лимфостаза левой конечности. Прогрессирует интоксикационный синдром, нарастает тяжесть состояния. При гистоанализе, ИГХ-диффузная анапластическая крупноклеточная CD20⁺, ALKCD, CD30CD лимфома. Курсовая ПХТ по схеме СНОР, затем монотерапия алемтузумабом 30 мг 7 введений безуспешны, нарастает тяжесть состояния. В дальнейшем проведение off label 4 курсов ПХТ по схеме алемтузумаб 30 мг 2 раза в неделю трижды + СНОР на фоне интенсивной сопроводительной терапии с поддержкой гранулоцитарными колониестимулирующими факторами, глюкокортикостероидами, антибактериальными, противогрибковыми препаратами привело к полному регрессу симптоматики. Течение заболевания осложнилось выраженными остеопоретическими поражениями костей скелета с интенсивным болевым синдромом, проводилась многократная терапия бисфосфонатами, в течение 5 лет прием стронция ранелата гидрата (бивалос). При динамическом наблюдении состояние пациентки удовлетворительное, проводится симптоматическая терапия, пациентка активна, трудоспособна.

Заключение. При агрессивном течении диффузной анапластической крупноклеточной CD20⁺, ALKCD, CD30⁺ лимфомы в режиме off label высокую эффективность показала схема моноклональным анти CD52 антителом алемтузумаб (кемпас) в сочетании со схемой СНОР, что повлекло длительную ремиссию заболевания.

Снежко И. В.¹, Шатохин Ю. В.¹, Ищенко И. В.², Кудинова Э. Е.², Козаченко Я. В.², Сенченко А. А.², Рябикина Е. В.¹, Дегтерева Е. В.¹

К ВОПРОСУ О ГЕМОТРАНСФУЗИОННОЙ ТАКТИКЕ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ У ДОНОРА АНТИГЕНА D СЛАБЫЙ

¹ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ²ГБУ РО «СПК»

Введение. Большая часть резус-положительных (Rh (+)) лиц экспрессируют достаточное количество антигенных детерминант, содержащих все эпитопы. Однако у ряда лиц (не более 1% в европейской популяции) количество антигенных детерминант снижено в 3–10 раз при отсутствии структурных изменений, что обозначается как антиген D слабый (AGDc). В России Rh-принадлежность крови доноров тестируется с двумя реактивами: анти-D IgM и анти-D IgG. Анти-D IgG содержит дополнительные антитела, которые обеспечивают выявление у донора не только AG D, но и AG D c, который выявляется желатиновым методом и в непрямом антиглобулиновом тесте.

Цель работы. Изучить частоту выявления AGDc у доноров ГБУ Ростовской области «Станция переливания крови». Проанализировать результаты гемотрансфузий в стационарах города и области эритроцитсодержащих компонентов с AG Dc.

Материалы и методы. Статистика результатов определения Rh-принадлежности доноров ГБУ РО «СПК».

Результаты и обсуждение. Подтверждение групповой и Rh-принадлежности на ГБУ РО «СПК» проводится на автоматических

иммуногематологических анализаторах. Всего было проведено определение групповой и Rh принадлежности в 2018 г. у 17 982 лиц, в 2019 г. — у 18121, в 2020 г. — у 18 244, в 2021 г. — у 18369, в 2022 г. — у 19131. Rh(–) принадлежность выявлена соответственно по годам: у 1284; 1208; 1303; 1312; 1366 доноров. Наличие AG D c и процентное отношение к общему числу доноров составило: 139 — 0,77%, 144–0,79%, 149 — 0,82%, 155 — 0,84%, 159 — 0,83% (от 0,77 до 0,84%), что соответствует европейским данным. Переопределение групповой и Rh-принадлежности как у реципиента, так и у донора перед трансфузией для профилактики иммунной несовместимости в клинической практике является обязательной процедурой каждого трансфузиолога. Порядок определения Rh-принадлежности у реципиента утвержден Приказом МЗ РФ от 20.10.2020 г. № 1134н. Что в реальности? Были проанализированы результаты гемотрансфузий, проводимых в ЛПУ Ростова-на-Дону и Ростовской области. Маркированные как Rh(+) эритроцитсодержащие компоненты крови донора с AGDc трактовались врачами как Rh⁺ при определении моноклональными антителами IgM на плоскости (так как реакция агглютинации может

проходить с разной степенью выраженности, что затрудняет выявление АГ Dc), что приводило к отказу от трансфузий в стационарах. В результате чего эритроцитарные компоненты не использовались и возвращались обратно в ГБУ РО «СПК» в 80–90% случаев.

Заключение. Так как лечащий врач клинического отделения не имеет квалификации по клинической лабораторной диагностике

и не может выявить слабые варианты антигена D при проведении прикроватной проверки Rh-принадлежности донора с применением моноклональных антител (реактив цоликлон анти-D супер), Rh-принадлежность донора ошибочно трактуется как отрицательная. Исходя из этого, считаем нецелесообразным проводить повторное определение Rh-принадлежности донорской крови перед трансфузией.

Снежко И. В.¹, Шатохин Ю. В.¹, Мацуга А. А.¹, Бурнашева Е. В.¹, Бурцева Е. А.¹, Осипьян Э. Г.¹, Кузуб Е. И.¹, Куцмелова В. Ю.², Комарцева Е. Ю.³, Каплина А. А.³, Козырева В. А.³, Милованова О. В.³, Лапина Е. С.³, Смирнова А. С.³, Переудина И. А.³, Ефимова С. В.³, Переймак Г. А.³, Широкова З. А.³

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия, ²ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», ³ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

Введение. В настоящее время беременность не является противопоказанием при гемобластозах и лимфопролиферативных заболеваниях; актуальной является персонализированная тактика ведения беременности.

Цель работы. Анализ ведения беременности при эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ), остром лейкозе (ОЛ), лимфоме Ходжкина (ЛХ).

Материалы и методы. Под наблюдением находились 7 беременных с ЭТ, 2 — с ОЛ, 2 — с ЛХ.

Результаты и обсуждение. У 7 беременных с ЭТ проведено исследование и подготовка на прегравидарном этапе, прием тромбоацс 100 мг и фолиевой кислоты 400 мкг, во время беременности — терапия эноксапарином натрия в дозе 0,4 мл п/к во время беременности и 6 недель после родов, тромбоацс 100 мг, у 5 — α -интерферонотерапия; у 2-х ввиду отсутствия тромбоцитоза препарат не назначался. Снижение уровня Plt до $(225 \pm 45) \times 10^9/\text{л}$ спустя 4 недели у 3-х позволило отменить интерферон. Родоразрешение путем кесарева сечения, дети здоровы. ЛЖ верифицирована у 1 пациентки на 14-й неделе, I стадия, без прогрессирования, что позволило родоразрешить в сроке 37 нед, далее проведение курсов АВВД с достижением ремиссии. У 2-й — ЛХ диагностирована в сроке 28 недель, ПВ стадия, прогрессирование, в связи с отказом от прерывания проведен курс ПХТ по схеме ВЕАСОРР, родоразрешение в сроке 32 недели, далее полное обследование

согласно протоколу, продолжена терапия по схеме ВЕАСОРР-14. Диагноз острого промиелоцитарного лейкоза установлен на сроке беременности 27–28 недель (транслокация (15;17)(q22;q21) в 40% интерфазных ядер; в половине признаки хромосомных аберраций с разрывом региона 17q21). Клинико-гематологическая ремиссия достигнута после индукционного курса по программе AIDA, досрочное родоразрешение на сроке 31 неделя. Ребенок растет и развивается. В послеродовом периоде терапия согласно протоколу AIDA, далее — поддерживающая, пациентка в ремиссии. У 2-й — острый миеломнобластный лейкоз, ребенок погиб на 2-е сутки после родов, ремиссия на схеме 7+3 не достигнута.

Заключение. Благодаря расширению показаний к пролонгированию беременности при гемобластозах и лимфопролиферативных заболеваниях, а также современным схемам терапии, выросли шансы на сохранение жизни ребенку и матери, достижение ремиссии заболеваний. При наличии ЭТ беременность должна быть планируемой, в качестве антитромботической терапии показано использование низкомолекулярных гепаринов, низкодозированного аспирина; терапия α -интерферонами проводится в зависимости от уровня Plt и не влияет на течение беременности. Тактика при ЛХ определяется стадией заболевания и сроком беременности. При остром лейкозе показана полихимиотерапия по стандартным схемам, прогноз определяется вариантом заболевания.

Солдатов Г. С., Ахмедова Ф. Д., Емельянова Е. П., Николаева В. Д., Раупова М. Х.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОСЛЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ И В ПЕРИОД КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

Введение. Лимфопролиферативные заболевания представлены двумя большими группами: лимфома Ходжкина и Неходжкинские лимфомы. Лимфома Ходжкина чаще всего диагностируется в возрасте от 20 до 34 лет, средний возраст смерти составляет 68 лет из-за более высокой выживаемости среди молодых пациентов. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза неходжкинской лимфомы составляет 67 лет, а средний возраст смерти — 76. Основными методами лечения лимфом остаются полихимио- и лучевая терапия, позволяющие достичь стойкой клинико-гематологической ремиссии (КГР). Однако негативные последствия химиолучевой терапии остаются обсуждаемым вопросом и по сей день. В связи с этим оценка качества жизни пациента и наличие жалоб на другие системы органов играют большое значение для целесообразности назначения поддерживающей терапии.

Цель работы. Оценить качество жизни и распределение соматических жалоб у больных с лимфопролиферативными заболеваниями до химиотерапии и в период КГР.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 34 пациента с лимфопролиферативными заболеваниями. Данные пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу составили пациенты с КГР от 1 до 5 лет ($n=14$), перенесшие химиотерапию. Вторую группу составили пациенты с КГР более 5 лет ($n=12$). Третью группу (группа сравнения) составили пациенты с впервые выявленным диагнозом, не получавшие ранее полихимиотерапию ($n=8$). Все пациенты были опрошены на наличие соматических жалоб, им проводилось антропометрическое

исследование с подсчетом индекса массы тела (ИМТ), а также оценивалось качество жизни с использованием анкеты SF-36.

Результаты и обсуждение. Анализ частоты встречаемости соматических жалоб среди 3 групп показал, что такие жалобы, как слабость, повышение температуры тела, озноб, потливость и головные боли достоверно чаще встречались в группе пациентов до полихимиотерапии ($p<0,05$). Однако у пациентов в ремиссии (группы 1 и 2) достоверно чаще встречались жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта: нарушение стула, отрыжка, изжога, метеоризм ($p<0,05$). Достоверно значимой разницы между ИМТ 1, 2 и 3 групп выявлено не было: $24,64 \pm 4,38$ кг/м², $24,28 \pm 4,17$ кг/м², $22,01 \pm 1,52$ кг/м² соответственно ($p>0,05$). Анализ результатов опросника качества жизни SF-36 выявил, что пациенты 1 группы имели достоверно более высокие значения качества жизни, чем пациенты 3 группы $68,23 \pm 8,95$ у.е. и $52,07 \pm 10,90$ у.е. соответственно ($p<0,05$). Пациенты группы 2 набрали самое большое количество баллов среди всех исследуемых групп $82,31 \pm 15,40$ у.е. ($p<0,05$).

Заключение. Онкогематологические больные подвержены сильному психофизическому стрессу, связанному с принятием диагноза, курсами полихимиотерапии и их последствиями. Однако, несмотря на значительное улучшение качества жизни после достижения КГР пациенты продолжают беспокоить состояния, в частности желудочно-кишечного тракта, требующие реабилитационной терапии. Внедрение в терапевтическую практику реабилитационных протоколов для пациентов в КГР повысит качество жизни таких пациентов.

Солдатова Г. С.¹, Поспелова Т. И.¹, Агеева Т. А.¹, Бгатова Н. П.², Петров В. Б.³, Петухова А. В.³, Алхажали Я. Ж.³, Емельянова Е. П.¹, Николаева В. Д.¹, Ахмедова Ф. Д.¹

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», ²НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ИЦиГ СО РАН, ³ГБУЗ НСО «Центральная клиническая больница», Новосибирск, Россия

Введение. В последние годы улучшение результатов лечения больных гемобластомами обусловлено усилением химиотерапевтических программ, чем достигается индукция апоптоза в опухолевых клетках, при этом происходит повреждение и быстро пролиферирующих тканей, к которым относятся слизистые оболочки желудка (СОЖ). Влияние полихимиотерапии (ПХТ) на нормальные быстро пролиферирующие ткани и их состояние в период ремиссии изучено недостаточно.

Цель работы. Изучить морфофункциональное состояние желудка у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) в период ремиссии заболевания.

Материалы и методы. Изучено клинко-функционально-морфологическое состояние желудка у 97 больных ЛХ: до ПХТ (1 группа), в период клинко-гематологической ремиссии (КГР), продолжительность которой колебалась от 3 мес до 6 лет, а количество курсов ПХТ — от 6 до 15 (2 группа) и эти же больные после реабилитационной терапии (3 группа). Проведены программы ПХТ — АВВД, ВЕАСОРР, СВРР. Контролем служили пациенты, никогда не получавшие химиотерапевтического лечения, но имевшие тот же возраст, нерезко выраженные диспепсические жалобы, что и больные ЛХ. Проводилась ЭФГДС с биопсией СО желудка и изучением ее структурных элементов, ультраструктурные изменения с помощью электронно-микроскопического исследования, рН-метрия, частота встречаемости пилорического геликобактера (НР) морфологическим и уреазным методом.

Результаты и обсуждение. Симптомы желудочной диспепсии выявлены у 61,1% больных до ПХТ, у 81% в период КГР. При эндоскопическом исследовании желудка у больных 1 группы изменения не отличались от группы контроля, во 2 группе преобладали явления

антрального гастрита (81%) с атрофией СОЖ (55,7%), в 4 раза чаще было выявлено снижение кислотообразующей функции (КОФ) желудка по данным краткосрочной рН-метрии. Морфологически воспалительно-клеточная инфильтрация была преимущественно лимфоцитарной с небольшим количеством плазматических клеток и редких гистиоцитов, преобладала минимальная и умеренная степень хронического воспаления, выраженная активность воспаления была у 64,6% больных. У всех пациентов 2 группы был выражен склероз базальной пластинки и ее сосудов, а в собственной пластинке имел диффузный и очаговый характер. Частота выявления НР была одинаковой как в 1 группе, так и в группе контроля (77,8%), снижаясь после ПХТ до 53,2%. Проведение реабилитации с включением 3-компонентной эрадикационной терапии по поводу НР снизило частоту симптомов диспепсии до 50,6%, активность воспаления, которую выявляли только у 41,8% больных, снизилась частота встречаемости НР до 38%, но прогрессировали явления атрофии СОЖ и фиброза. При электронной микроскопии регистрировали дистрофические изменения цитоплазматического матрикса в базальной части клеток, значительное снижение высоты и регулярности расположения микроворсинок, отмечено сниженное количество прикрепленных и свободных полисомальных рибосом, что свидетельствовало о снижении процессов регенерации в СОЖ.

Заключение. Курсы ПХТ у больных ЛХ формируют необратимые процессы в СОЖ, сопровождающиеся нарастанием глубоких и стойких морфофункциональных нарушений, и требуют повторных курсов реабилитационной терапии для устранения и предупреждения прогрессирования атрофии.

Солдатова Е. С., Рожков Е. В., Рожкова Н. С.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ ПУЛИРОВАННОГО, ПРИГОТОВЛЕННОГО РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ

КГБУЗ «Краевая станция переливания крови»

Введение. В КГБУЗ «КСПК» применяются различные методы получения концентрата тромбоцитов (КТ), в том числе пулирование лейкотромбослов (ЛТС), с последующей экстракцией КТ, а также с 2022 г. пулирование промежуточных доз тромбоцитов (ПДТ), приготовленных с помощью автоматизированной системы переработки крови «Reveos» (Terumo BCT, США). Пулированные тромбоциты обладают рядом преимуществ: низкая себестоимость (фактически продукт получается из отходов переработки цельной крови); меньшая частота аллергических и других трансфузионных реакций; возможно, более высокая эффективность (сокращается риск переливания дисфункциональных тромбоцитов); гипотетический риск передачи инфекций из-за множественного донорского воздействия нивелируется при использовании инактивации патогенов.

Цель работы. Провести сравнительную оценку КТ пулированного, приготовленного различными методами.

Материалы и методы. Отделом контроля безопасности донорской крови и её компонентов проанализированы результаты исследований КТ пулированного из ЛТС, а также из ПДТ, заготовленных на аппарате «Reveos» за 2022–2023 гг. в количестве 166 образцов. Образцы разделены на группы в зависимости от количества ЛТС/ПДТ, вошедших в пул: из 4-х и из 5.

Результаты и обсуждение. При рассмотрении результатов было отмечено, что пулирование 5 ЛТС по классической методике позволяет получить в среднем $355,6 \pm 8,9$ клеток в готовом продукте, тогда как пулирование 5 ПДТ по методике «Reveos» несколько увеличивает финальное количество клеток, а именно $364,3 \pm 10,9$ клеток.

Более выраженные отличия отмечены в группе пулирования 4 ЛТС $260,9 \pm 16,8$ и при пулировании 4 ПДТ $303,1 \pm 11,8$ клеток.

Заключение. Пулирование ЛТС происходит вслепую, по 4 или 5 доз, так как нет информации о содержании тромбоцитов в крови у доноров перед донацией. Ранее в КГБУЗ «КСПК» выполнялась работа по исследованию «исторической концентрации тромбоцитов» и её применению при пулировании ЛТС, что дает значительное увеличение выхода тромбоцитов в готовом продукте. Приведенная методика отбора ЛТС от доноров с известным количеством тромбоцитов до донации трудоемка и влечет за собой снижение количества доноров ЛТС в связи с наблюдаемой тромбоцитопенией различной степени у 27,1% доноров в г.Хабаровске. Для сравнения, методика пулирования ПДТ является менее трудоемкой в связи с сокращением ручных этапов производства и позволяет прогнозировать уровень тромбоцитов на основе индекса выхода тромбоцитов (PYI), определенном системой «Reveos» в процессе фракционирования, что дает возможность готовить пулы тромбоцитов близкие по количеству клеток, объединяя 2–3 ПДТ с наименьшим значением PYI и 2–3 ПДТ с наибольшим. Технология «Reveos» позволяет получить наиболее стандартизированную терапевтическую дозу КТ пулированного и большую по количеству клеток в сравнении с классической методикой пулирования ЛТС. PYI при пулировании заменяет собой необходимость в исследовании количества тромбоцитов у донора до донации, позволяя отобрать для пулирования большее количество доноров и максимально раскрыть донорский потенциал, что в свою очередь дает возможность повысить устойчивость службы крови к современным меняющимся условиям повседневной деятельности.

Соловкова Н. Р., Сараева Н. О.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИЗАТУКСИМАБСОДЕРЖАЩЕГО ТРИПЛЕТА У ПАЦИЕНТА С РЕЦИДИВОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ПОСЛЕ АУТО-ТГСК

ГБУЗ «Иркутская областная ордена «Знак Почета» клиническая больница»

Введение. Переход тлеющей множественной миеломы (ММ) в симптоматическую, ее стремительное, агрессивное течение, возникновение рецидивов после трансплантации, а также рефрактерность к иммуномодулирующим препаратам, обуславливают необходимость применения таргетной терапии моноклональными антителами.

Цель работы. На примере клинического случая продемонстрировать эффективность применения изатуксимабсодержащего триплета у пациента с рецидивом ММ после ауто-трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материалы и методы. Пациент С. 1965 г. р, с 2018 года наблюдается с диагнозом «множественная миелома IIА ст. по Durie-Salmon, протекающая с секрецией IgG лямбда типа в крови, с распространенным остеодеструктивным процессом (диффузно-очаговые изменения позвонков шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника, клиновидная деформация тела позвонка L3)». Диагноз установлен на основании данных миелограммы (плазматические клетки 20%), наличия парапротеинемии (PIgG лямбда — 20,3 г/л), CRAB-синдрома (кальций — 2,77 ммоль/л, СКФ — 59 мл/мин, гемоглобин — 110 г/л, очаги деструкции в шейном, грудном, поясничном отделах позвоночника, клиновидная деформация тела позвонка L3). Пациент рассматривался как кандидат на ауто-ТГСК. С сентября 2018 г. по январь 2019 года проведено 5 курсов VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон), достигнут частичный ответ (ЧО). С 8 февраля 2019 года начат этап предтрансплантационной подготовки, проведен мобилизационный

режим «HDCY4,0/м²+G-CSF». Далее 21 февраля 2019 года — аферез периферических стволовых клеток (ПСК), набрано 4,5×10⁶/кг CD34⁺ кл. Ауто-ТГСК проведена в марте 2019 года, через 4 мес. констатирован очень хороший частичный ответ (ОХЧО). С июля 2019 года по октябрь 2022 года проводилась поддерживающая терапия по схеме RD (леналидомид, дексаметазон). В октябре 2022 года, через 44 месяца после трансплантации, на фоне поддерживающей терапии, был констатирован рецидив заболевания: гиперкальциемия (содержание кальция крови — 2,77 ммоль/л), нарастание почечной недостаточности (СКФ с 70 до 49 мл/мин), анемия (гемоглобин — 95 г/л), увеличение М-градиента в крови более, чем в 2 раза в течение 2 мес. (с 1,34 до 6,75 г/л). В связи с рецидивом заболевания, с ноября 2022 года начата терапия триплетом IsaPd (изатуксимаб + помалидомид + дексаметазон), которая проводится по настоящее время.

Результаты и обсуждение. Через 6 курсов терапии IsaPd констатирована полная ремиссия заболевания, подтвержденная результатами обследований: в миелограмме от июня 2023 года содержание плазматических клеток, составило 0%; в сыворотке крови и в моче парапротеин не обнаружен методом иммунофиксации. Полная ремиссия сохраняется по настоящее время.

Заключение. Таким образом, приведенный клинический случай демонстрирует высокую эффективность применения схемы IsaPd после ауто-ТГСК у пациентов с рецидивом ММ и рефрактерностью к леналидомиду.

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

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Костные боли являются одним из наиболее частых симптомов ММ и наблюдаются у 60–80% пациентов. По данным литературы в мире отмечается тенденция к снижению частоты болевого синдрома при ММ вследствие ранней диагностики гемобластоза и применения таргетной терапии.

Цель работы. Охарактеризовать болевой синдром при множественной миеломе в дебюте заболевания и на различных этапах терапии.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование с января 2019 по октябрь 2021 г. включено 105 пациентов с впервые диагностированной ММ (49 муж., 56 жен.) в возрасте от 26 до 83 лет (медиана 58,5 года). Диагноз устанавливали на продвинутой стадии заболевания у большинства пациентов (III стадия по ISS и D-S — 41% и 86% больных, соответственно). Патологические переломы определялись у 50,5% больных, наличие плазмочитом констатировано

у 64% пациентов. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Индукционная терапия всем больным проводилась бортезомибсодержащими схемами. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологических гемопоэтических стволовых клеток выполнена 44 больным.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных ММ

Параметры	Больные ММ, n=105 (%)
Наличие плазмочитомы	67 (64%)
Наличие патологических переломов	53 (50,5%)
Поражение почек (креатинин ≥177 мкмоль/л)	20 (19%)
Анемия	66 (63%)
Гиперкальциемия	30 (28,6%)
Стадия по Durie-Salmon (%) I / II / III	6/8/86
Стадия по ISS (%) I / II / III / нет данных	36 / 22 / 41 / 1

Таблица 2. Взаимосвязь болевого синдрома при ММ с некоторыми клинико-лабораторными параметрами

Параметры	Больные ММ		p
	с болевым синдромом (n=87)	без болевого синдрома (n=18)	
Патологические переломы			0,01
Есть	49	4	
Нет	38	14	
Плазмочитомы			0,0001
Есть	63	4	
Нет	24	14	
Гиперкальциемия			0,0014
Есть	30	0	
Нет	57	18	
III стадия по D-S			0,021
Есть	78	12	
Нет	9	6	
Анемия			0,79
Есть	54	12	
Нет	33	6	
Повышение активности ЛДГ			0,6134
Есть	42	10	
Нет	45	8	

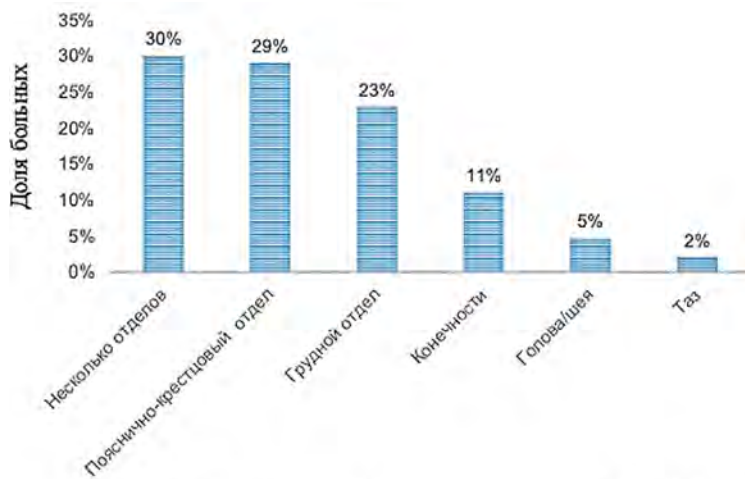


Рисунок 1 Локализация болевого синдрома в дебюте ММ

Результаты и обсуждение. Болевой синдром в дебюте ММ отмечался у 83% больных (87/105 пациентов). Наиболее часто боли локализовались одновременно в нескольких отделах позвоночника (30% больных), пояснично-крестцовом (29% случаев), грудном отделе (23%) (рис.). Медиана времени от начала боли до диагностики гемобластоза составила 120 дней. Потребность в анальгезии при диагностике ММ отмечена у 55% больных с болью. У пациентов с болевым синдромом по сравнению с больными без такового в дебюте ММ достоверно чаще выявлялись патологические переломы ($p=0,01$), плазмоцитомы ($p=0,0001$), гиперкальциемия ($p=0,001$), фиксировалась III стадия по D-S ($p=0,021$) (таблица 2). На этапе индукционной терапии 45% больных с болевым синдромом нуждались в обезболивающей терапии (преимущественно — наркотическими анальгетиками). Частота развития периферической токсической полинейропатии составила 35% (37/105). I, II и III степень полинейропатии зафиксирована у 30%, 62% и 8% больных, соответственно. В случае развития

полинейропатии II и III степени потребовалось снижение дозы бортезомиба (65%) или смена лечения (35%). Основным проявлением болевого синдрома на этапе ауто-ТГСК являлись боли в полости рта вследствие мукозита. Мукозит I–II степени отмечался у 75% больных, III–IV степени — в 25% случаев. Потребность в анальгезии отмечена у половины больных, получивших ауто-ТГСК.

Заключение. В условиях реальной клинической практики имеет место поздняя диагностика ММ — у 86% больных отмечена III стадия по D-S. Обращает на себя внимание высокая частота гиперкальциемии (28,6%). Болевой синдром в дебюте ММ наблюдался у 83% больных и достоверно чаще развивался у пациентов с патологическими переломами, плазмоцитомами, гиперкальциемией и развернутыми стадиями болезни. Периферическая токсическая полинейропатия на фоне индукционной терапии бортезомибом зафиксирована у 35% пациентов. Болевой синдром на этапе ауто-ТГСК обусловлен развитием мукозита различной степени выраженности.

Спицын В. К., Накостоев И. М., Чабаяева Ю. А., Давыдова Ю. О., Байтерякова О. Н., Теляшов М. А., Куликов С. М., Гальцева И. В., Гапонова Т. В.

ОЦЕНКА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФРАКЦИЙ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК ПОСЛЕ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОГО ХРАНЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Жизнеспособность ядросодержащих клеток (ЯСК) является важным показателем оценки качества трансплантата после криоконсервирования. По данным EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) она должна составлять не менее 50%. Данный показатель оценивается методом проточной цитометрии. Основными типами ЯСК, составляющими лейкоконцентрат, являются нейтрофилы, моноциты, лимфоциты и CD34⁺ клетки.

Цель работы. Оценить жизнеспособность различных фракций ЯСК после низкотемпературного хранения.

Материалы и методы. В анализ было включено 75 криоконтейнеров с лейкоконцентратом. Жизнеспособность всех ЯСК и их различных фракций оценивали методом проточной цитометрии с использованием красителя 7-аминоактиномицина D.

Результаты и обсуждение. С целью оценки жизнеспособности различных фракций лейкоконцентрата после низкотемпературного хранения был проведен регрессионный анализ уровней жизнеспособности нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и CD34⁺ клеток в зависимости от уровня всех жизнеспособных ЯСК криоконтейнере. Характеристики уровней жизнеспособности разных типов клеток в криоконтейнере после размораживания приведены в таблице (табл.). Уровень жизнеспособных нейтрофилов после размораживания существенно ниже уровня жизнеспособных клеток остальных популяций, при этом мы не обнаружили значимой ассоциации

уровня жизнеспособных нейтрофилов в контейнере с уровнем всех жизнеспособных ЯСК в контейнере (R -квадрат=0,2). Существует слабая ассоциация уровня CD34⁺ с уровнем жизнеспособных ЯСК (R -квадрат=0,34). Статистически значимых ассоциаций выживаемости различных фракций после размораживания мы не обнаружили. В среднем выживает 30,74% от их числа. В среднем доля жизнеспособных лимфоцитов составляет 83,63%, моноцитов 82,75%, CD34⁺ клеток 82,86%. Статистически значимых ассоциаций жизнеспособности различных фракций после размораживания мы не обнаружили.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что нейтрофилы значимо хуже переносят криоконсервацию. По всей видимости, на жизнеспособность различных популяций после криоконсервации влияют различные причины и делать предположения о жизнеспособности одних популяций на основании жизнеспособности других популяций нецелесообразно.

Таблица. Характеристики уровней жизнеспособности разных типов клеток в криоконтейнере после разморозки

Тип клеток	Кол-во образцов	Минимум	Медиана	Максимум	Среднее значение	Стандартное отклонение
Нейтрофилы	75	4,00	29,60	72,50	30,74	17,40
Моноциты	75	38,10	88,30	98,30	82,75	15,52
Лимфоциты	75	26,80	86,80	99,00	83,63	13,83
CD34 ⁺	75	16,30	90,70	99,50	82,86	19,43

Спицын В. К., Накостоев И. М., Чабаяева Ю. А., Давыдова Ю. О., Байтерякова О. Н., Теляшов М. А., Куликов С. М., Гальцева И. В., Гапонова Т. В.

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АБСОЛЮТНОГО ЧИСЛА CD34⁺ КЛЕТОК В ПАРЕ КРИОКОНТЕЙНЕР-СПУТНИК ПОСЛЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Криоконсервирование гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) — технологический процесс, включающий в себя добавление в трансплантат криоконсерванта, замораживание и последующее хранение при сверхнизких температурах (от -140 до -196 °C) с сохранением количественных и качественных характеристик клеток после размораживания. С целью контроля качества трансплантата мы замораживали аликвоты (спутники). До начала кондиционирования мы оценивали число жизнеспособных CD34⁺ клеток в спутниках, как наиболее значимой характеристики.

Цель работы. Сравнение показателей абсолютного числа CD34⁺ клеток в паре криоконтейнер — спутник после криоконсервирования. Оценка возможности делать заключение о трансплантате по результатам исследования его спутника.

Материалы и методы. В анализ были включены 52 пары криоконтейнеров с ГСК и соответствующих им спутников. Долю CD34⁺ клеток оценивали методом проточной цитометрии, для определения жизнеспособности ядросодержащих клеток (ЯСК) использовался краситель 7-аминоактиномицин D. Количество ядросодержащих клеток определяли с использованием автоматического гематологического анализатора.

Результаты и обсуждение. В результате анализа мы не обнаружили постоянной систематической ошибки при измерении числа CD34⁺ клеток в спутнике по отношению к криоконтейнеру, но есть серьезный разброс в этих величинах. По результатам регрессионного анализа числа CD34⁺ клеток в криоконтейнере и спутнике можно сделать вывод о том, что эти величины относительно хорошо

соответствуют друг другу (R -квадрат=0,52), нет смещения. При этом существует ряд наблюдений, в которых количество $CD34^+$ клеток по данным спутника было ниже допустимого для клинического использования в соответствии с протоколами трансплантации, однако это не было подтверждено исследованием данного показателя в криоконтейнере. Был проведен многофакторный анализ, при котором вывод о наличии аномальной пары криоконтейнер-спутник делается на основе анализа совокупности показателей. С помощью методов робастной регрессии было построено общее распределение признаков

и выделены наблюдения, выпадающие из общей зависимости. Было обнаружено порядка 10% аномальных пар криоконтейнер-спутник, то есть для 90% пар содержание спутника соответствует содержанию криоконтейнера в пределах существующей вариативности, а в 10% содержание спутника значимо отличается от содержания криоконтейнера, преимущественно в сторону снижения показателей.

Закключение. В 10% наблюдений абсолютное число $CD34^+$ клеток в паре криоконтейнер-спутник значимо различается, что не позволяет опираться только на данные спутника при оценке качества трансплантата.

Спицын В. К., Накостоев И. М., Чабая Ю. А., Давыдова Ю. О., Байтеркова О. Н., Теляшов М. А., Куликов С. М., Гальцева И. В., Гапонова Т. В.

ВЛИЯНИЕ ДОЛИ НЕЙТРОФИЛОВ В ЛЕЙКОКОНЦЕНТРАТЕ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ВСЕХ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК ПОСЛЕ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОГО ХРАНЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основными типами ядросодержащих клеток (ЯСК), составляющими лейкоконцентрат, являются нейтрофилы, моноциты, лимфоциты и $CD34^+$ клетки, при этом, разные фракции по-разному переносят низкотемпературное хранение. Нейтрофилы имеют самую низкую жизнеспособность после криоконсервирования. Одним из критериев оценки качества трансплантата по данным ЕВМТ (European Society for Blood and Marrow Transplantation) является жизнеспособность ядросодержащих клеток (ЯСК). Данный показатель оценивается методом проточной цитометрии и должен быть выше 50%.

Цель работы. Оценить жизнеспособность ЯСК после низкотемпературного хранения в зависимости от исходной доли нейтрофилов в лейкоконцентрате.

Материалы и методы. В анализ было включено 44 криоконтейнера с лейкоконцентратом с известной долей нейтрофилов от всех ЯСК до заморозки. Жизнеспособность всех ЯСК и их различных фракций оценивали методом проточной цитометрии с использованием красителя 7-аминоактиномицина D. Долю нейтрофилов определяли при помощи автоматического гематологического анализатора.

Результаты и обсуждение. Была исследована ассоциация доли живых ЯСК после размораживания лейкоконцентрата и доли

нейтрофилов до криоконсервирования. По результатам регрессионного анализа установлено, что доля жизнеспособных ЯСК ассоциирована с начальным содержанием нейтрофилов (R -квадрат=0,38). Сувеличением доли нейтрофилов в лейкоконцентрате уменьшается доля жизнеспособных ЯСК после низкотемпературного хранения. Это объясняется, по всей видимости тем, что нейтрофилы существенно хуже переносят заморозку по сравнению с другими фракциями. В среднем выживает 30,74% нейтрофилов, 83,63% лимфоцитов, 82,75% моноцитов, 82,86% $CD34^+$ клеток. Во всех контейнерах с жизнеспособностью ЯСК менее 50% исходная доля нейтрофилов была более 60% (рис. 1). При этом ассоциации жизнеспособности $CD34^+$ клеток от уровня нейтрофилов в исходном лейкоконцентрате не обнаружено (рис. 2). Можно предположить, что доля жизнеспособных ЯСК не всегда является объективным показателем качества трансплантата, так как не отражает жизнеспособность различных фракций и может объясняться высокой долей нейтрофилов в исходном лейкоконцентрате.

Закключение. Исходное содержание нейтрофилов в лейкоконцентрате является одним из факторов, влияющих на жизнеспособность ЯСК после низкотемпературного хранения, что стоит учитывать при оценке качества трансплантата. Ассоциации жизнеспособности $CD34^+$ клеток от уровня нейтрофилов в лейкоконцентрате не обнаружено.

рис. 1 Зависимость жизнеспособности ЯСК от доли нейтрофилов в лейкоконцентрате

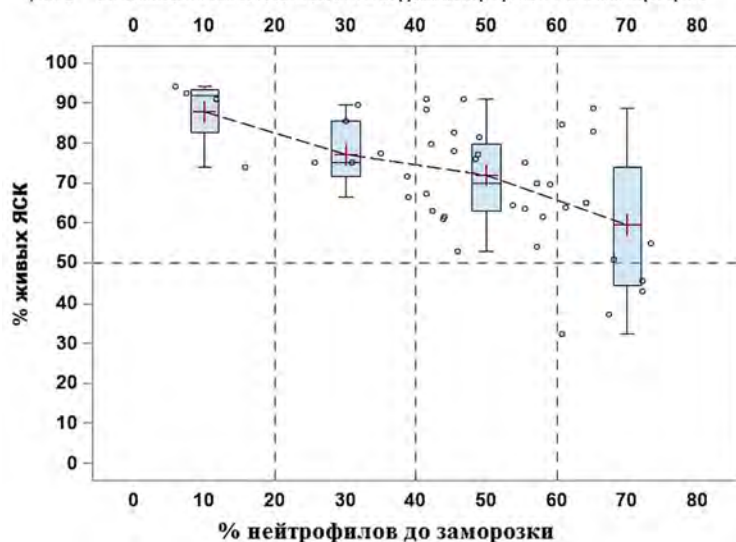
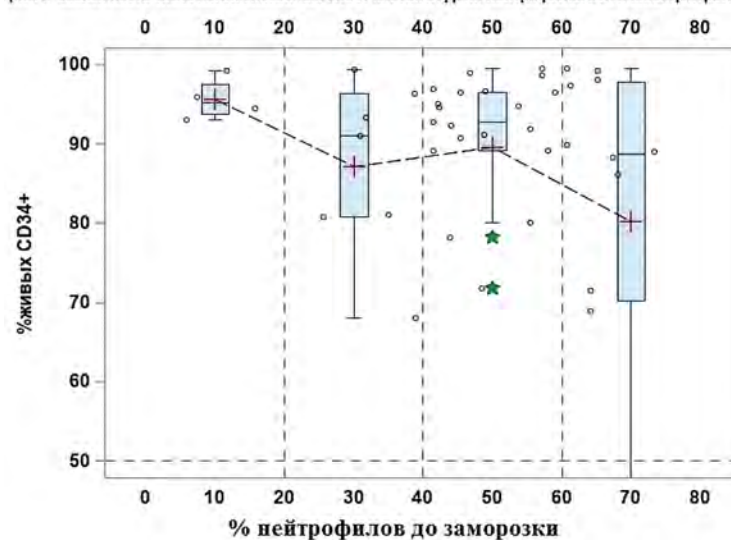


рис. 2 Зависимость числа жизнеспособных $CD34^+$ клеток от доли нейтрофилов в лейкоконцентрате.



Стародуб С. М.¹, Сидорова Ю. В.², Северина Н. А.², Бидерман Б. В.², Февралева И. С.², Глинщикова О. А.², Лукьянова И. А.², Судариков А. Б.²

NGS ПРИ ОМЛ: ВЫЯВЛЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *FLT3* И КЛОНАЛЬНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. При острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) выделяют два наиболее важных типа мутаций гена *FLT3*: *FLT3-ITD* и *FLT3-TKD*. Мутация *FLT3-ITD* (Internal Tandem Duplication) встречается

у 25–30% пациентов, представляет собой внутреннее тандемное удвоение в пределах экзонов 14 и 15 гена *FLT3*, соответствующих околомембранному домену белка. Мутации *FLT3-TKD* (Tyrosine Kinase

Domain) — это точечные мутации в тирозинкиназном домене, среди которых наиболее часто встречается мутация D835, обнаруживаемая с частотой 7–10%. В последние годы растет интерес именно к мутациям *FLT3-TKD*. Следует отметить, что у 1–12% пациентов с ОМЛ мутации *FLT3-ITD* и *FLT3-TKD* обнаруживаются одновременно. Согласно литературным данным, у этих пациентов может быть обнаружена резистентность к ингибиторам тирозинкиназ и некоторым цитостатикам. Золотым стандартом определения *FLT3-ITD* считается фрагментный анализ, который выявляет большинство вставок самой разной длины. Для определения мутаций *FLT3-TKD* применяют методы фрагментного анализа и аллель-специфичной ПЦР, которые выявляют точечные замены только в горячей точке D835, хотя спектр мутаций *FLT3-TKD* может быть существенно шире.

Цель работы. Определить роль секвенирования нового поколения (NGS) при исследовании мутаций гена *FLT3* в домене TKD у первичных пациентов с ОМЛ.



Рис.

Материалы и методы. В исследовании использовали образцы костного мозга, полученные от пациентов с ОМЛ ($n=61$), наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в период с 2021 по 2023 г. В соответствие с классификацией ELN 2022 пациентам были присвоены группы риска: 14 — благоприятная, 33 — промежуточная, 14 — неблагоприятная. *FLT3-ITD* определяли методом фрагментного анализа, мутации *FLT3-TKD* — методом аллель-специфичной ПЦР (АС-ПЦР) и NGS (16, 17, 21 экзоны).

Результаты и обсуждение. Методом NGS у 22 (36%) пациентов были выявлены мутации *FLT3-TKD* и/или *FLT3-ITD*: только *FLT3-ITD* у 11 пациентов (18%), только *FLT3-TKD* у 6 пациентов (9,8%), одновременно мутации *FLT3-TKD* и *FLT3-ITD* у 5 пациентов (8,2%). Большинство (15 из 61 — 24,6%) пациентов с мутациями *FLT3-TKD* и/или *FLT3-ITD* были выявлены в группе промежуточного риска. На благоприятную и неблагоприятную группу приходилось 6,6% и 4,9% пациентов, соответственно. Большая часть мутаций *FLT3-TKD* пришлась на 21 экзон (Рис.1). Из них в положении D835 выявлено только 6 аминокислотных замен: 3 D835H, 1 D835V, 1 D835Y, 1 D835E. Интересно, что у 6 (9,8%) пациентов выявлялась субклональная гетерогенность по мутациям в TKD домене *FLT3*: множественные клоны у 4 (6,5%), клоны с частотой мутантного аллеля $<5\%$ — у 2 (3,3%). Сравнение NGS и АС-ПЦР показывает, что последний метод выявляет существенно меньше мутаций. В нашей когорте пациентов только у 3-х были выявлены мутации *FLT3-TKD* методом АС-ПЦР: 2 D835H, 1 D835Y.

Заключение. NGS позволяет выявить широкий спектр мутаций в TKD домене гена *FLT3* в том числе выявить носителей одновременно мутаций *FLT3-TKD* и *FLT3-ITD*, что позволяет уточнить риски возможной резистентности к ингибиторам тирозинкиназ. Множественный и низкопроцентный характер мутаций *FLT3-TKD* говорит о том, что мутация часто происходит на поздних этапах лейкогенеза и обеспечивает субклональную гетерогенность опухоли.

Старцев А. А., Панасенко М. Н., Соловьев М. В., Соловьева М. В., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Хышова В. А., Иругова Э. З., Дvirнык В. Н., Менделеева Л. П.

СОПОСТАВЛЕНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ И КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО БЕЛКА ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА VCAN У БОЛЬНЫХ ММ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Версикан (VCAN) — белок внеклеточного матрикса, экспрессирующийся преимущественно на стромальных клетках костного мозга и участвующий в процессах клеточной адгезии, пролиферации и миграции. Также было обнаружено, что при множественной миеломе (ММ) VCAN играет важную роль в трансформации нормальной плазматической клетки в клональную. Поверхностный домен VCAN расщепляется ферментами, циркулирует в крови и может быть обнаружен в сыворотке методом иммуноферментного анализа (ИФА). Однако патофизиологическая роль циркулирующего белка VCAN и взаимосвязь с клинико-диагностическими характеристиками у больных ММ практически не изучена.

Цель работы. оценить концентрацию циркулирующего VCAN у больных ММ и сопоставить с клинико-лабораторными параметрами в дебюте заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 64 больных (36-женщин, 28-мужчин) в возрасте от 26 до 80 лет (медиана 55) с впервые выявленной ММ. По ISS I ст. была определена в 35,9% случаев, II ст. — в 28,2%, III ст. — в 35,9%. По R-ISS наиболее часто диагностировали II ст. (51,6%), I и III ст. определялись в 23,4% и 25% случаев, соответственно. Концентрацию циркулирующего VCAN в сыворотке крови оценивали методом ИФА в дебюте заболевания. В качестве контроля использовали сыворотку крови 16 доноров. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS.

Результаты и обсуждение. Медиана концентрации белка VCAN у доноров составила 2163,9 нг/мл (1335,6–3086,5). Концентрация циркулирующего VCAN у больных ММ в дебюте заболевания была достоверно ($p=0,001$) выше: медиана — 3198,4 нг/мл (704,5–15194,4). В зависимости от содержания VCAN больные были распределены на 2 группы. I группа включала 29 больных (45,3%), у которых концентрация исследуемого белка не превышала донорских значений; во II группе было 35 больных (54,7%) с повышенным содержанием исследуемого белка в крови: диапазон значений от 3141,1

нг/мл до 15194,4 нг/мл (медиана 4708,7). Проведено сопоставление клинико-лабораторных параметров и детекции циркулирующего VCAN у больных ММ в дебюте заболевания (таблица). При обнаружении циркулирующего VCAN в сыворотке крови выявлялись следующие статистически значимые ($p<0,05$) зависимости — у больных

Таблица. Сопоставление клинико-лабораторных параметров и концентрации циркулирующего VCAN у больных ММ в дебюте заболевания

Параметры	Клинико-лабораторные показатели в зависимости от концентрации циркулирующего VCAN в крови (медиана, разброс значений)		Р-значение
	Нормальная ($n=29$)	Повышенная ($n=35$)	
DS (I/II/III)	8/21	2/33	0,024
ISS (I/II/III)	16/8/5	7/10/18	0,04
R-ISS (I/II/III)	10/14/3	5/19/11	0,049
Гемоглобин (г/л)	112 (65–146)	107 (66–143)	0,188
Концентрация общего белка (г/л)	90,8 (57–128)	93 (62–151)	0,548
Концентрация общего кальция (ммоль/л)	2,45 (1,23–2,84)	2,5 (2,1–3,31)	0,158
Концентрация креатинина (мкмоль/л)	70,2 (34–513)	93,1 (51–571)	0,03
Концентрация альбумина (г/л)	38,9 (25,4–51)	37,6 (22–46,5)	0,299
Активность ЛДГ (Е/л)	166 (73–634)	187 (71–694)	0,048
Концентрация β 2-микроглобулина (мг/л)	2,73 (1,44–38,8)	5,39 (2,2–41,5)	0,044
М-градиент (г/л)	26,9 (0–72,5)	35,4 (0–82,7)	0,474
Концентрация вовлеченной СЛЦ (мг/л)	151 (26,1 – 2975)	361 (14,1–354500)	0,002
Экскреция белка Бенс-Джонса (г/сут)	0,12 (0 – 10,8)	0,58 (0–4,62)	0,192
Плазматические клетки в миелограмме (%)	18 (0,4 – 63)	20,8 (0,8–91,6)	0,877
Частота выявления цитогенетических аномалий высокого риска (%)	24,1	34,3	0,041
Частота выявления костных плазмочитом (%)	51,6	59,9	0,304
Частота выявления ≥ 2 плазмочитом (%)	24,1	37,12	0,037
Частота выявления крупных плазмочитом >5 см (%)	30,1	26,7	0,362
Частота выявления внекостных плазмочитом (%)	0	14,3	0,034

из группы повышенной концентрации VCAN чаще диагностировались продвинутое стадии заболевания по DS, ISS и R-ISS ($p=0,024$; $p=0,04$; $p=0,049$, соответственно), выявлялись высокие показатели азотемии ($p=0,03$), отмечалась повышенная активность ЛДГ ($p=0,048$), более высокая концентрация вовлечённых СЛЦ ($p=0,002$) и β_2 -микроглобулина ($p=0,044$), что отражало активность опухолевого процесса. Нами также подробно оценивались маркеры поражения костной системы. У больных из группы с повышенной концентрацией

VCAN значимо чаще выявлялось ≥ 2 плазмцитом ($p=0,037$), а также экстрамедуллярные плазмцитомы ($p=0,034$).

Заключение. Повышенная концентрация циркулирующего VCAN детектируется в дебюте заболевания у 54,7% больных ММ. Выявлена достоверная взаимосвязь между повышенным содержанием исследуемого белка в крови и активностью опухолевого процесса, количеством плазмцитом, а также их экстрамедуллярным расположением в дебюте ММ.

Стаценко Т. П.¹, Коновалова А. А.¹, Гармаева Т. Ц.², Герасимова И. Р.¹, Зайцев Д. А.¹, Мулин М. О.¹, Менделеева Л. П.¹

ВОЗМОЖНОСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ СЕРВИСОВ ПРИ РАБОТЕ С АНАЛИТИЧЕСКИМИ ИНСТРУМЕНТАМИ ИНФОРМАЦИОННОГО ПОРТАЛА РОССИЙСКОГО ИНДЕКСА НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ (РИНЦ, eLibrary.ru)

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

Введение. РИНЦ (eLibrary.ru) — национальная библиографическая база данных научных публикаций российских авторов (более 12 млн публикаций и более 16 тыс научных журналов) с информационно-аналитической системой Science Index (SI), обеспечивающая научные исследования актуальной справочно-библиографической информацией, представленной двумя уровнями — библиографическим описанием и библиографическими ссылками, позволяющая осуществлять рейтинговые оценки периодических изданий для повышения результативности и эффективности деятельности научно-исследовательских организаций, их подразделений и авторов публикаций.

Цель работы. Практические возможности, значимость и роль библиографических видов работ на портале РИНЦ в рамках научно-организационной деятельности для поддержания прогрессивной динамики основных наукометрических показателей цитируемости и повышения рейтинга организации.

Материалы и методы. Информационно-аналитическая система SI РИНЦ включает целый ряд дополнительных сервисов для сотрудников научной библиотеки и представителей организации в РИНЦ. Наиболее важный из них касается поиска, определения и видов работ с большим информационным массивом неидентифицированных, непривязанных ссылок/цитирований в личных профилях авторов публикаций, напрямую влияющих на достижение качественного целевого показателя цитируемости — индекса Хирша: привязка ссылок, внесение изменений в описание цитирующей публикации, добавление новых библиографических описаний, к которым привязываются цитирования из списков литературы, проверка подлинности информации.

Результаты и обсуждение. При формировании репрезентативных сведений о цитируемости научных трудов организации проводили идентификацию всех неверно указанных цитирований с выяснением причины: неточности транслитерации, множественности иноязычных наименований, ошибок в названии научного произведения, указании фамилии автора, даты издания, типологической идентификации научного труда. По каждой неидентифицированной ссылке проводили поиск первоисточника. При ошибке в названии или фамилии автора, ссылку можно прикрепить через специальный сервис «Привязка ссылок к публикации». Все заявки на прикрепление поступали на проверку к библиографу eLibrary.ru. За 2022–2023 гг. отправлено более 600 заявок на прикрепление почти 3000 ссылок. Если обнаружена ошибка в указании года издания, типа публикации, то данное исправление возможно только через внесение изменений в цитирующую публикацию и через проверку оператором eLibrary.ru. Если ссылка неидентифицирована в связи с отсутствием публикации в профиле исследователя, то осуществляли поиск полного текста, а далее с использованием сервиса «Создать описание публикации на основе информации из ссылки» формировали новую запись и после ее подтверждения регистрировали привязку ссылки к первоисточнику.

Заключение. Прогрессивная динамика достигнутых значений индекса Хирша (114 единиц) отражает высокую долю цитирований созданного систематизированного архива публикаций организации, подтверждает важность и глубину библиографической работы с неидентифицированными ссылками/цитированиями большого объема данных.

Суборцева И. Н.¹, Меликян А. Л.¹, Куликов С. М.¹, Чабаяева Ю. А.¹, Гилязитдинова Е. А.¹, Новоселов К. П.², Князева Е. А.², Егорова А. С.², Степочкин И. С.², Королева Е. В.³, Сычева Т. М.⁴, Бельгесова В. П.⁵, Путинцева А. Ю.⁶, Сендерова О. М.⁷, Васильева И. В.⁸, Комарцева Е. Ю.⁹, Каплина А. А.⁹, Бахтина В. И.¹⁰, Михалев М. А.¹⁰, Черных Ю. Б.¹¹, Паровичникова Е. Н.¹

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МИЕЛОФИБРОЗОМ (ПЕРВИЧНЫЙ, ПОСТПОЛИЦИТЕМИЧЕСКИЙ, ПОСТТРОМБОЦИТЕМИЧЕСКИЙ) С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМИ СИМПТОМАМИ В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница», ³ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», ⁴ГБУЗ «Астраханская областная Александро-Мариинская клиническая больница», ⁵ГБУЗ Астраханская областная Александро-Мариинская клиническая больница, ⁶ГБУЗ Омской области «Городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.», ⁷ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», ⁸МБУЗ «Центральная городская больница № 7», ⁹ГБУЗ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», ¹⁰Красноярский государственный медицинский университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ¹¹ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Введение. Выбор тактики лечения при миелофиброзе (МФ) основан на определении ожидаемой продолжительности жизни. Одним из проявлений МПН, которое является неблагоприятным фактором прогноза и плохо поддается контролю, является симптомы опухолевой интоксикации. Степень выраженности конституциональных симптомов не зависит от статуса заболевания, отнесения больного в прогностические группы. В России недостаточно эпидемиологических данных относительно тяжести и проявлений конституциональных симптомов, оценки эффективности терапии МПН в рамках клинической практики.

Цель работы. Изучение подходов к лечению больных МФ в условиях рутинной клинической практики.

Материалы и методы. В многоцентровое наблюдательное проспективное клиническое исследование с целью описания подходов к лечению пациентов с миелофиброзом и ИП с конституциональными симптомами в условиях рутинной клинической прак-

тики в Российской Федерации включено 1889 пациентов, из них 924 (48,9%) МФ. Медиана возраста 62 (21–85). Соотношение М:Ж — 1:2 (307:617). Мутация *JAK2V617F* выявлена у 619 (67%), не выявлена 195 (21%), нет данных (НД) 110 (12%). Группа риска по IPSS: низкий — 249 (26,9%); промежуточный 1 — 298 (32,3%); промежуточный 2 — 223 (24,1%); высокий — 145 (15,7%), НД — 9 (1%). Группа риска по DIPSS: низкий — 246 пациентов (26,6%); промежуточный 1 — 417 (45,1%); промежуточный 2 — 214 (23,1%); высокий — 39 (4,2%), НД 8 (1%). Группа риска по DIPSS+: низкий — 46 пациентов (5%); промежуточный 1 — 43 (4,7%); промежуточный 2 — 48 (5,1%); высокий — 43 (4,7%). Для 744 пациентов (80,5%) группа риска не определена (так как не выполнялось цитогенетическое исследование). Состояние пациентов по ECOG 0–1 у 82%, 2–3 у 18%. Выраженность конституциональных симптомов оценивалась по опроснику МПН-10. На момент включения в исследование Ме суммарного балла составила 27 (2–91). Наиболее часто назначаемыми лекарственными пре-

паратами (во всех линиях терапии) были: Гидроксикарбамид (733), Интерферон альфа-2b (237), Руксолитиниб (242). Другие препараты: бусульфан, цитозар, 6-меркаптопурин, пэгинтерферон, анагредид или комбинированная терапия. Лучевая терапия на область селезенки проведена 9 больным, спленэктомия 29 больным.

Результаты и обсуждение. Оценка эффективности на 6 месяцев лечения проведена у 375 больных: полный 39 (10%), частичный 185 (49%), нет ответа 129 (34%), прогрессирование 22 (7%). Оценка эффективности на 1,5 года лечения проведена у 34 больных: полный 5 (15%), частичный 24 (71%), нет ответа 3 (9%), прогрессирование 2

(5%). Ме времени наблюдения составила 52,9 месяцев (0,1–1138,2 мес). За время наблюдения летальные исходы — 29 (3,14%). ОВ (360 мес наблюдения, 95% ДИ) составила 82%. ОВ пациентов с ранней стадией МФ несколько выше, чем при фиброзной стадии ($p=0,025$). Зарегистрировано 144 НЯ у 120 больных, из них 13 геморрагических, 10 тромботических эпизодов.

Закключение. МФ — хроническое клональное гематологическое заболевание с прогрессирующим течением. Эффективность проводимой терапии невысока, сохраняется риск тромбогеморрагических событий.

При поддержке ООО «Новартис Фарма».

Суримова В. А., Чабаяева Ю. А., Рисинская Н. В., Сергеева А. М., Семенова А. А., Гальцева И. В., Менделеева Л. П., Куликов С. М.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. При проведении поискового анализа на основе молекулярно-генетических и иммунофенотипических признаков для пациентов с заболеваниями системы крови количество признаков зачастую сильно превышает количество пациентов. Классические статистические методы не всегда предоставляют надёжные оценки. В качестве альтернативы используется Random Forests — один из самых популярных алгоритмов машинного обучения. Данный метод обеспечивает хорошую прогностическую эффективность, низкий уровень переобучения за счёт встроенного алгоритма регуляризации, а также возможность интерпретировать результирующие решающие правила.

Цель работы. Продемонстрировать преимущества метода Random Forests для отбора наиболее важных прогностических признаков при различных гематологических заболеваниях.

Материалы и методы. Анализ был проведён для пациентов со следующими заболеваниями: В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ),

множественная миелома (ММ). В группу с В-ОЛЛ были включены 36 пациентов. С помощью хромосомного микроматричного анализа (ХМА) были обнаружены случаи потери гетерозиготности и изменения числа копий ДНК в геноме опухоли, также был определён набор генов, вовлечённых в эти aberrации. Для выявления предикторов развития дифференцированного синдрома (ДС) при ОПЛ были получены результаты иммунофенотипического исследования в дебюте заболевания для 38 пациентов. Для ММ образцы костного мозга были получены от 31 пациента с впервые установленным диагнозом. С помощью анализа данных РНК — секвенирования были идентифицированы гены, вовлечённые в формирование профиля экспрессии, специфичного для ММ.

Результаты и обсуждение. Благодаря универсальности метода Random Forests, мы смогли проанализировать влияние признаков на целевые переменные с различным типом данных. Для выборки пациентов с ОПЛ был использован классический вариант Random Forests, так как целевая переменная была бинарной, а 120 анализируемых показателей были непрерывными. Для пациентов с ММ анализировались предикторы ответа на терапию, целевая переменная также включала 2 класса — ПР или ОЧХР и остальные варианты ответа. Признаки являлись непрерывными и представляли уровни экспрессии для 1090 генов. В случае с В-ОЛЛ применялся Random Survival Forests, так как анализировалось влияние aberrаций на общую выживаемость. Результат представлен на рис.1, метод предоставляет нам возможность его интерпретировать и выделить наиболее благоприятные и неблагоприятные признаки. Random Survival Forests верно определил значимость известных прогностических факторов, что подтверждает точность данного метода.

Закключение. По итогам исследований были определены возможные предикторы ответа на терапию, общей выживаемости и развития осложнений для пациентов с ММ, В-ОЛЛ, ОПЛ. Таким образом, мы продемонстрировали возможности и преимущества использования универсального алгоритма машинного обучения Random Forests, превосходящего линейные алгоритмы в условиях большой размерности пространства признаков. Исследование ХМА выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-25-00490.

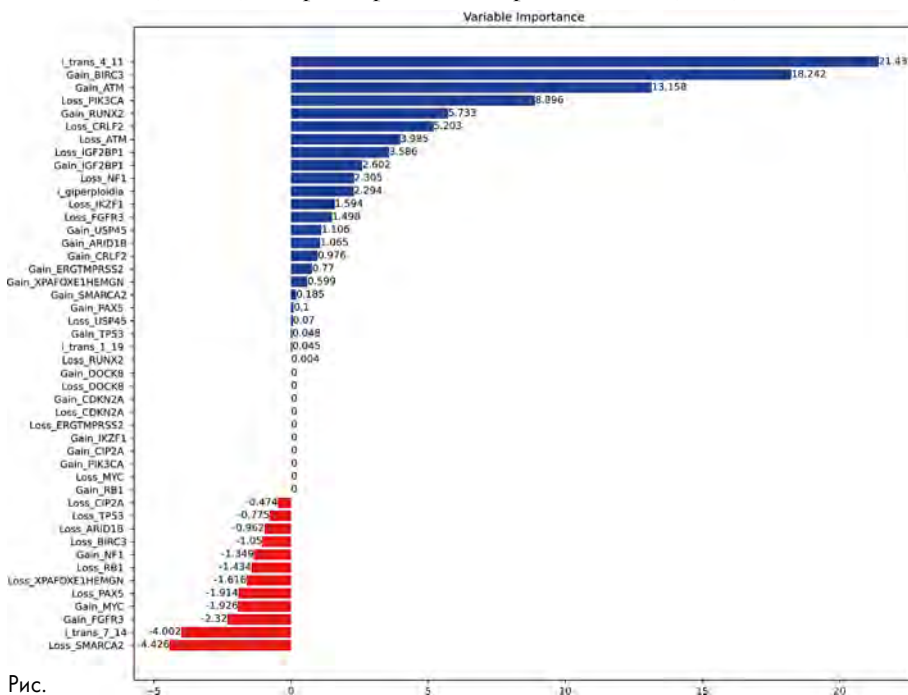


Рис.

Талько А. В.¹, Князенок П. А.¹, Свислоцкая М. Э.¹, Невзорова В. А.², Клочков Н. С.¹, Шестопалов Е. Ю.¹

ОПЫТ УСПЕШНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

¹КГБУЗ ВКБ 1, ²Институт терапии и инструментальной диагностики

Введение. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (болезнь Мошковица) — орфанное, жизнеугрожающее, остро возникающее заболевание вследствие дефицита металлопротеазы ADAMTS13. ТТП является трудно диагностируемой патологией вследствие выраженного полиморфизма симптомов.

Цель работы. Представить клинический случай успешной диагностики и первого этапа терапии пациентки с лабораторно-подтвержденной ТТП и эффективно организованной транспортировкой в «НМИЦ гематологии» г. Москвы.

Материалы и методы. Жительница Приморского края 47 лет,

в сентябре 2023 г. госпитализирована в районную больницу с кожным геморрагическим синдромом (рис.1), субфебрилитетом, тяжелой анемией, тромбоцитопенией, повышением лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинина (Кр). Дебют заболевания связывали с перенесенной накануне вирусной инфекцией. С предварительным диагнозом сепсис неуточненный согласована маршрутизация во Владивостокскую клиническую больницу № 1 (КГБУЗ ВКБ 1) г. Владивостока.

Результаты и обсуждение. На этапе приемного отделения ВКБ 1 02.10.2023 пациентка в умеренном оглушении. Имелись петехии на верхних конечностях, обширная гематома на спине. Нормотермия. Гемограмма: Hb 74 г/л, RBC 2,3 Т/л, PLT 20 Г/л, WBC 10 Г/л, бласты 3%, оксифильные нормобласты 7, пойкилоцитоз, эхиноциты 60%. В биохимическом анализе: Кр 490 ммоль/л, ЛДГ 1856 ед/л (N до 249 ед/л). В коагулограмме гипофибриногенемия 0,9 г/л, нормокоагуляция. Проба Кумбса не выполнялась. АФС антител нет, ANA-3 профиль отрицательный. КТ головного мозга: признаки ОНМК по геморрагическому типу в теменной доле слева, объемом плотной части гематомы до 2,0 мл (рис. 2). КТ органов грудной клетки: снижение пневматизации легких за счет интерстициальной инфильтрации легочной паренхимы на фоне двустороннего гидроторакса (рис. 3). Госпитализирована в отделение реанимации. 03.10.2023 консультирована гематологом. Учитывая наличие анемии, тромбоцитопении, повышение уровня ЛДГ, острого повреждения почек 2 стадии по AKIN, класс I по RIFLE, предположен диагноз тромботической микроангиопатии. Кровь направлена на исследование активности ADAMTS13. 04.10.2023 инициирован терапевтический плазмообмен (суммарно 6 сеансов от 1–1,5 объема циркулирующей плазмы). С 06.10.2023 добавлены глюкокортикостероиды (ГКС) (дексаметазон 40 мг в/в кап № 4). В динамике установлен сепсис, ассоциированный с *Enterobacter aerogenes*, явлениями полиорганной недостаточности. Проводились антимикробная терапия, сеансы продленной заместительной почечной терапии (4 сеанса по 4 дня) в режиме гемодиализа с регионарной антикоагуляцией цитратом. В гемограмме сохранялась анемия средней степени, прирост уровня тромбоцитов до 40 Г/л. 12.10.2023 получен результат ADAMTS 13 — 5,5%. После телемедицинской консультации рекомендовано

продолжение лечения в «НМИЦ гематологии». Транспортировка осуществлялась в условиях авиAPERелета, с коррекцией жизненных функций, в сопровождении 2 врачей-реаниматологов.

Закключение. ТТП — это ургентная ситуация, требующая экстренной диагностики и терапии. На первом этапе, до подтверждения диагноза, применение экстракорпоральной гемокоррекции в сочетании с ГКС и адекватной сопроводительной терапией позволяют предотвратить неблагоприятный исход.

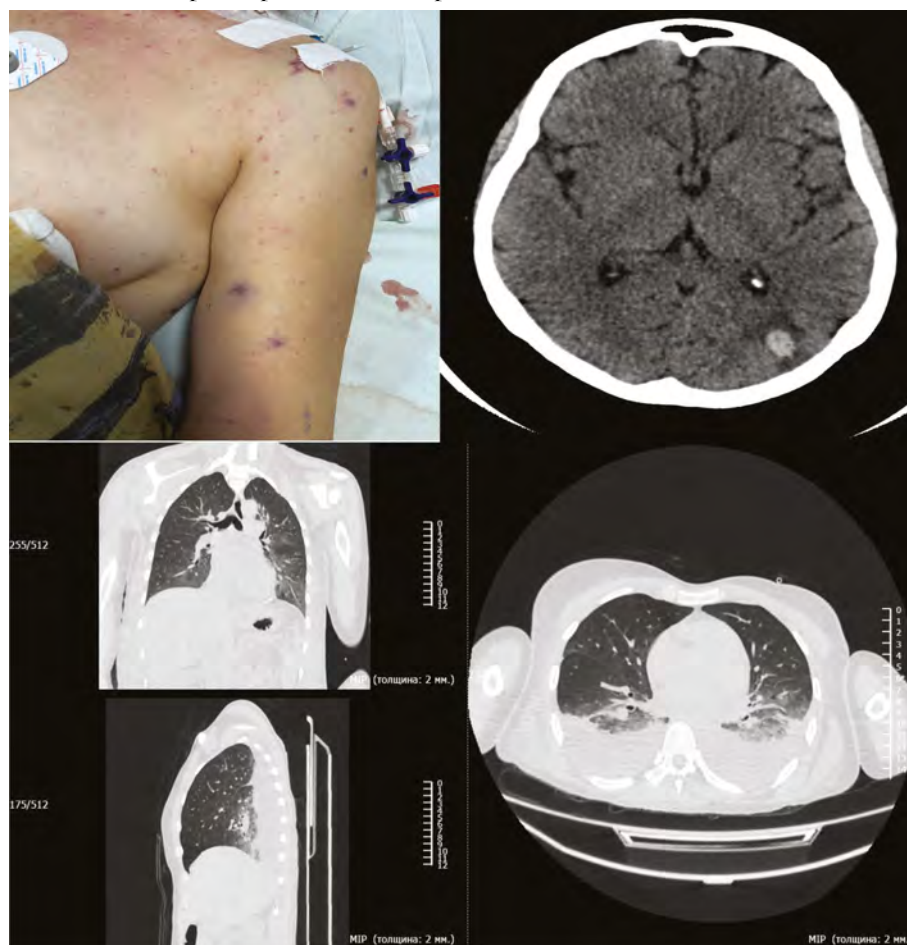


Рис.

Тараненко И. А.¹, Григорьева Е. В.¹, Терехов С. С.², Кулинов А. В.¹, Момот К. А.², Трухина Д. А.², Пыхтева М. В.², Кошечев И. В.², Мамаев А. Н.¹, Момот А. П.³

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГЕНА СВОБОДНОГО ПРОТЕИНА S С ПОМОЩЬЮ НОВОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ И ИЗВЕСТНОЙ ЗАРУБЕЖНОЙ ТЕХНОЛОГИЙ У БОЛЬНЫХ С ЛИЧНЫМ ТРОМБОТИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ

¹Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул, ³ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В мире стабильно наблюдается рост сердечно-сосудистых заболеваний. Инфаркты, инсульты, венозные тромбозы и легочная эмболия являются важной проблемой современной медицины, значение которой сложно переоценить для практикующих врачей. Нередко тромбозы развиваются у амбулаторных больных на фоне мнимого благополучия. Исследования системы гемостаза призваны обеспечивать качественную диагностику нарушений гемокоагуляции и эффективный контроль за гемостатической или антитромботической профилактикой и терапией. Немаловажная роль в этом принадлежит оценке физиологическим антикоагулянтов, в частности, протеина S, являющегося важным компонентом системы протеина C.

Цель работы. Заключалась в проведении сравнительного анализа результатов оценки антигена свободного протеина S (СП-S), полученных с помощью новой отечественной тест-системы и известного зарубежного аналога, предназначенного для определения антигена протеина S.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась бедная тромбоцитами плазма, полученная из венозной, стабилизированной цитратом крови. В работе анализировались образцы, полученные у 29 пациентов с личным тромботическим анамнезом. Сравнивали

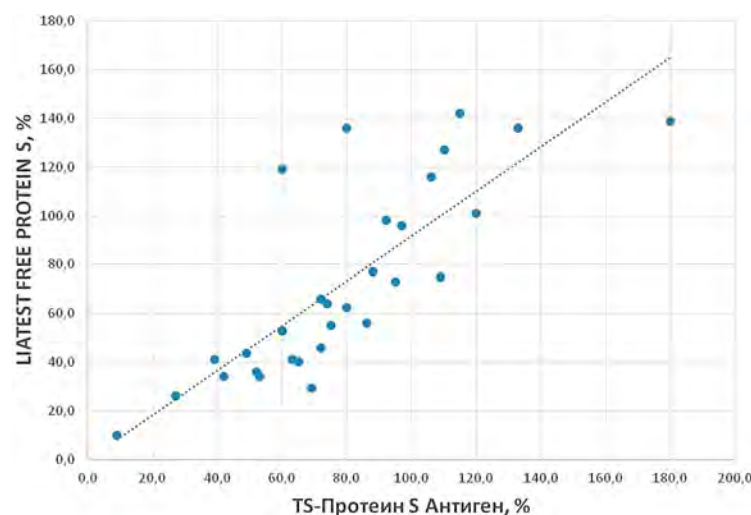


Рис. Сопоставление результатов определения антигена СП-S, полученных с помощью отечественной и импортной тест-систем

результаты исследования следующих тест-систем: «TS-Протеин S Антиген» (фирма «Технология-Стандарт», Россия, подана заявка на регистрацию в Минздраве России по ТУ 21.20.23-119-42349142-2023) и «Liatest Free Protein S» (Diagnostica STAGO S.A.S., Франция). Принцип метода данных наборов реагентов основан на иммуно-турбидиметрии. Измерения проводились на коагулометрах «STA Compact» («STAGO», Франция) и «TS-190» («Technology Solutions», Россия).

Результаты и обсуждение. При исследовании образцов с помощью импортной тест-системы получены значения от 39 до 180%. Причем снижение уровня искомого антигена было выявлено у 14 из 29 больных (48,3%). Антиген Сп-S у больных по данным использования

отечественного набора реагентов находился в диапазоне 29–142%. Снижение данного показателя наблюдалось у 13 из 29 пациентов (44,8%). Как видно из рисунка при определении антигена Сп-S, с использованием двух разных тест-систем, выявлены прямые сильные корреляционные связи с высокой степенью достоверности (коэффициент корреляции 0,83).

Закключение. Новый отечественный диагностический набор реагентов «TS-Протеин S Антиген», основанный на использовании оригинальных моноклональных антител, продемонстрировал хорошую сопоставимость с импортным аналогом и после соответствующей регистрации может быть использован для выявления дефицита Сп-S в учреждениях отечественного здравоохранения.

Тихонова А. И., Штыркова С. В., Шутлов С. А., Данишян К. И.

МАЛОИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРОИДАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Кровотечение, как ведущий симптом геморроя, отмечается более чем у 50% пациентов. У пациентов с заболеваниями системы крови интенсивность кровотечений может обусловлена не только течением геморроидальной болезни, но и нарушениями плазменного и тромбоцитарного звена гемостаза, а также проводимой терапией. Склерозирование внутренних геморроидальных узлов малоинвазивная методика, обладающая наибольшей эффективностью при кровоточащем геморрое. При введении склерозанта в область геморроидального узла создается зона реактивного воспаления, образуется рубцовая ткань, сдавливающая кавернозно измененные сосуды и фиксирующая слизистую оболочку к мышечному слою. Эффективность склеротерапии при 1–2 стадии геморроя составляет 70–90%, при 3 – 30–75%. Использование метода для остановки кровотечений возможно у пациентов с любой стадией геморроя. Послеоперационный период характеризуется низкой интенсивностью болевого синдрома или его полным отсутствием.

Цель работы. Изучить безопасность и эффективность склеротерапии при развитии геморроидального кровотечения у пациентов с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. В проспективное исследование 2022–2023 гг. были включены пациенты с заболеваниями крови и геморроидальными кровотечениями. Показаниями к склеротерапии являлись неэффективность консервативной терапии, клинически значимые геморроидальные кровотечения. Наличие кровоточащих геморроидальных узлов определяли при ректоскопии или фиброколоноскопии.

После визуализации внутренних геморроидальных узлов с помощью окончательного аноскопа производилась инъекция препарата этоксисклерол (30 мг/мл) в объеме 0,5–1 мл в геморроидальный узел. Объем склерозанта определяли в зависимости от величины узла.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 9 пациентов (5 женщин и 4 мужчины), медиана возраста 51 год (25–76 лет). Внутренний геморрой 1–2 степени диагностирован у 4 пациентов, 3 степени у 5. У двух пациентов течение геморроидальной болезни осложнилось постгеморрагической анемией. ИТП была фоновым заболеванием у 2 пациентов, гемофилия А, тяжелая форма — у 1, ХЛЛ — 1, ВКЛ — 1, ОМЛ — 1, неходжкинская лимфома — 2, Первичная тромбофилия — 1. Средняя продолжительность процедуры составила 10 мин., обезболивание не требовалось. Процедура проводилась в 1 или 2 этапа в зависимости от достигнутого эффекта. Хороший результат в виде прекращения кровотечений и регресса других проявлений геморроя достигнут у 7 пациентов, удовлетворительный в виде значимого уменьшения интенсивности кровотечений — у 2. Рецидивы развились у 3 пациентов, в сроки от 4 до 15 месяцев. Этим пациентам выполнены повторные процедуры. Осложнения развились у 1 пациента с диагнозом ХМЛ в виде тромбоза внутреннего геморроидального узла.

Закключение. Склерозирование внутренних геморроидальных узлов эффективная и безопасная методика лечения геморроидальных кровотечений у пациентов с заболеваниями системы крови.

Токарева И. П., Дивакова Ю. В., Беляева Е. Л., Колосков А. В.

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАСТВОРИМОГО Р-СЕЛЕКТИНА И GPIb-AКТИВНОСТИ ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА У БОЛЬНЫХ СЕПСИСОМ БЕЗ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Под воздействием медиаторов воспаления на поверхности эндотелиальных клеток и тромбоцитов активируются молекулы адгезии, в частности Р-селектин. Растворимый Р-селектин образуется при протеолитическом расщеплении Р-селектина эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Количество растворимого Р-селектина в крови повышается при сепсисе и остром инфаркте миокарда (ОИМ). Тромбоцитарный мембранный белок GPIb идентифицирован как лиганд Р-селектина на тромбоцитах. GPIb является основным компонентом комплекса GPIb-IX-V — рецептора фактора фон Виллебранда (vWF). Элементы субъединицы гликопротеина GPIb структурно гомологичны PSGL-1, также являющемуся лигандом Р-селектина. PSGL-1 обладает способностью напрямую связываться с vWF.

Цель работы. Выполнить сопоставление показателей растворимого Р-селектина и GPIb-активности vWF у больных сепсисом, протекающим без тромботических осложнений и у ОИМ, обусловленным тромбозом коронарных артерий.

Материалы и методы. В исследование включено 16 больных сепсисом с нормальным количеством тромбоцитов в крови, протекающим без тромботических событий и 16 больных ОИМ, обусловленным тромбозом

коронарных артерий. Связывающую активность vWF с тромбоцитарным рецептором GPIb (vWF:GPIb) исследовали на анализаторе «CS-2000» (Sysmex, Япония) (реагенты «INNOVANCE» (Siemens, Германия)). Показатель растворимого Р-селектина оценивали, используя тест-системы ReyBiotech (ReyBiotech, США) на анализаторе «Infinite®F50» (Tecan, Англия). Статистический анализ выполнили с применением программы «StatPlus Pro 7.6.1» (AnalystSoft Inc., Канада). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные в тексте представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Результаты и обсуждение. В группе больных сепсисом медиана показателя растворимого Р-селектина была статистически значимо выше по сравнению с таковой в группе больных ОИМ (1163 нг/мл [1080,5–1256,5] против 318,3 нг/мл [261,3–349,3]; $p = 0,0001$). Медиана показателя vWF:GPIb в группе больных сепсисом была статистически значимо выше по сравнению с таковой в группе больных ОИМ (397% [368,9–412,6] против 313,3% [218,4–344]; $p = 0,004$). Полученные результаты демонстрируют, что несмотря на высокие значения показателей Р-селектина и vWF:GPIb у больных сепсисом, обеспечивающие больший потенциал для адгезии мультимеров vWF к эндотелиальным клеткам, это не является достаточным для реализации

протромботической готовности в тромбоз. С другой стороны, более низкие значения изучаемых показателей у больных ОИМ не явились препятствием для реализации тромбоза в коронарных артериях.

Заключение. Полученные результаты пилотного исследования позволяют сделать заключение о том, что повышение адгезивного

потенциала vWF и высокая экспрессия Р-селектина в условиях системной воспалительной реакции не является достаточным пусковым механизмом для развития тромбоза и требуются дополнительные факторы для реализации повышенного потенциала свертывающей системы крови в клинически значимый тромбоз.

Токарева Н. С., Кожемяко О. В., Хомичук Т. В.

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА ДОНОРОВ 18–22 ЛЕТ КАК КРИТЕРИЙ ЗДОРОВЬЯ ДОНОРСКОГО ПОТЕНЦИАЛА НАСЕЛЕНИЯ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ

КГБУЗ «КСПК»

Введение. Очевидно, что качество заготавливаемых компонентов крови зависит от состояния здоровья донора. Максимальным уровнем здоровья обладают молодые люди, которые и составляют основную массу донорского контингента Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая станция переливания крови» (КГБУЗ «КСПК») (лица от 18 до 35 лет — 66,7% от всех доноров). Из них наиболее активно подлежат рекрутингу лица до 22 лет (студенческий контингент), на которых приходится 26% доноров. Их здоровье, как показатель донорского потенциала населения, и представляет максимальный интерес. Одним из маркеров состояния здоровья человека является показатель индекса массы тела (ИМТ). Поэтому он выбран нами для скринингового исследования указанного контингента.

Цель работы. Проанализировать ИМТ лиц, изъявивших желание стать донором, в возрасте от 18 до 22 лет.

Материалы и методы. Объект исследования — показатель ИМТ у потенциальных доноров 18–22 лет, методы — клинические и статистические.

Результаты и обсуждение. В 2022 году в КГБУЗ «КСПК» проведено медицинское освидетельствование 3624 потенциальных доноров 18–22 лет, что составляет 26% от общего числа лиц, обратившихся в КГБУЗ «КСПК». Из них 1789 человек (49,4%) — мужчины и 1835 человек (50,6%) — женщины. По результатам освидетельствования 638 человек (17,6%) не были допущены к донации из-за наличия медицинских противопоказаний (согласно Приказу Минздрава России от 28.10.2020 № 1166н), из них 20% — по причине отклонения

от нормы массо-ростовых показателей. При анализе ИМТ всех потенциальных доноров 18–22 лет (допущенных и отстраненных от донации) установлено, что 94,3% из них имеют показатель ИМТ, соответствующий значениям, допустимым для донации. В то же время только ИМТ в интервале от 20,1 до 25 является абсолютной нормой, а таких выявлено лишь 52,7%. Среди потенциальных доноров 13,8% имели ИМТ, допустимый для донора, но соответствующий дефициту массы тела 1 степени (ИМТ 18,5–20). 3,6% от всех потенциальных доноров имели ИМТ <18,5, при том, что масса тела их составляла от 50 до 66 кг (62% — мужчины), но это уже является поводом для отстранения от донорства. Кроме того, из них 51 человек имел дефицит массы тела 2 степени (ИМТ <18). И 1,6% обследованных лиц имели массу тела менее 50 кг (95% — женщины). 9,9% потенциальных доноров имеют лишний вес (ИМТ 25,1 — 27), 9,4% доноров страдают ожирением 1 степени (ИМТ 27,1–30) и 8,5% — ожирением 2 степени (ИМТ 30,1–39,9). И 0,5% от общего числа обследованных имеют ИМТ >40, что соответствует ожирению 3 степени. Из них 71,4% — женщины.

Заключение. Можно сделать вывод, что только 52,7% людей в возрасте от 18 до 22 лет, считающих себя здоровыми, имеют абсолютно нормальный ИМТ; 19% молодых людей страдают дефицитом массы тела, а 28,3% — ее избытком (вплоть до морбидного ожирения у 0,5% потенциальных доноров). Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее грубые отклонения наблюдаются в основном у женщин, а это — будущие матери, потенциал здоровья нации, здоровье которой находится под угрозой.

Толстых Т. Н., Мисюрина Е. Н., Мингалимов М. А., Барях Е. А., Желнова Е. И., Иванова Д. Д., Кочнева О. Л., Чуднова Т. С., Поляков Ю. Ю., Макешова А. Б., Лысенко М. А.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ ПО ДАННЫМ МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РЕГИСТРА В ПЕРИОД С 2019 ПО 2022 г.

ГКБ № 52

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) охватывает гетерогенную группу заболеваний, обусловленных любым количеством или комбинацией повторяющихся мутаций, хромосомных aberrаций и/или измененных сигнальных путей

Цель работы. Оценка эффективности лечения острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у взрослых в Москве в условиях городского здравоохранения по данным московского онкологического регистра

Материалы и методы. Ретроспективно собраны данные из московского онкологического регистра о постоянных жителях Москвы, которым с января 2019 г. по ноябрь 2022 г. впервые установлен диагноз ОМЛ. В анализ включены все морфологические варианты ОМЛ, за исключением острого промиелоцитарного лейкоза, а также со вторичными ОМЛ или ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией. Диагноз верифицирован в соответствии с критериями пересмотренной классификации ВОЗ миелоидных новообразований и острых лейкозов (2016) и FAB-классификации, а стратификация по группам риска осуществлялась согласно молекулярно-генетической классификации ELN-2017. Эффективность противоопухолевой терапии оценивали по частоте полных ремиссий (ПР), рецидивов, случаев смерти и показателям 4,5-летней общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости. Анализ данных выполнен по состоянию на 20.10.2023 г.

Результаты и обсуждение. По данным московского онкологического регистра с 01.01.2019 по 01.11.2022 г. диагноз ОМЛ (исключение острый промиелоцитарный лейкоз) поставлен у 452 пациентов с медианой возраста на момент диагностики 57,5 года (разброс 19–94 года); женщин — 253, мужчин — 199. Соматический статус по шкале ECOG

как 0–2 балла оценен у 308 (68%) пациентов, в то время как ECOG ≥ 3 баллам — у 144 (32%). Стратификация по группам риска ELN-2017 выполнена у 251/452 (55,5%) пациентов, у 201 (44,5%) диагноз поставлен в соответствии с FAB классификации. К группе благоприятного прогноза отнесены 31 (12,4%) случая, 115 (45,8%) — промежуточного и 105 (41,8%) — неблагоприятного. Минимальная резидуальная болезнь оценена у 144 пациентов, при этом у 71 только после 1 курса ПХТ, у остальных на разных этапах лечения. Интенсивную химиотерапию (ИХТ) получили 176 (39%) пациентов, 250 (55%) — низкоинтенсивную химиотерапию (НХТ) и 26 (6%) — лучшую сопроводительную терапию (ЛСТ). В первой ремиссии трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) выполнена 55 (12%) пациентам. Ранняя летальность (первые 60 дней) во всей группе составила 18%, рефрактерными к проводимой терапии оказались 19%. ПР достигли 285 (63%) больных: интенсивная химиотерапия — 142 (81%), при этом у 109 (62%) пациентов уже после 1-го курса индукционной терапии. низкоинтенсивная химиотерапия — 143 (56%). Рецидивы заболевания возникли у 146 (51%) из 285 пациентов, достигших ПР. Анализ данных продемонстрировал, что наиболее высокая частота летального исхода обусловленного COVID-19 оказалась в группе, получившей ЛСТ. При медиане наблюдения 30,1 мес. 4,5-летняя ОВ по всем больным составила 25%, 4,5-летняя БРВ — 40%.

Заключение. Основной проблемой лечения пациентов с ОМЛ у взрослых остается высокая индукционная летальность и ограниченные возможности для проведения алло-ТГСК в условиях городского здравоохранения.

Треглазова С. А., Февралева И. С., Соколова М. А., Кохно А. В., Судариков А. Б.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ITGA2 У БОЛЬНЫХ С МПН

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Одним из генетических факторов риска возникновения тромбозов является мутация С807Т в гене *ITGA2*, который кодирует белок интегрин альфа-2 GPIa (рецептор к коллагену) на мембранах различных клеток, включая мегакариоциты, фибробласты и тромбоциты. У гетерозигот С/Т или гомозиготы Т/Т в положении с.807 промотора гена *ITGA2* увеличено количество альфа-субъединицы интегрин на поверхности тромбоцита, что приводит к ускорению адгезии тромбоцитов. Это повышает риск инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоэмболических осложнений. Более того, сообщается об ассоциации этого полиморфизма с резистентностью к аспирину, прием которого показан больным с предрасположенностью или наличием этих заболеваний. Данных о значении этого полиморфизма в патогенезе миелопролиферативных новообразований (МПН) пока нет, хотя тромбозы являются частым и серьезным осложнением при МПН. Для данной нозологической группы характерна тромбоцитемия, поэтому не исключена ассоциация полиморфизмов генов, кодирующих рецепторы на поверхности тромбоцитов, вызывающих их агрегацию, с риском развития тромбозов при МПН.

Цель работы. Определить встречаемость полиморфизма гена *ITGA2* с.807С/Т у пациентов с МПН с тромбозами и без них.

Материалы и методы. Были сформированы 2 группы больных: 17 пациентов с МПН без тромботических проявлений, 16 — МПН с тромботическими осложнениями. Геномная ДНК была получена из образцов периферической крови пациентов. Аллель-специфичные праймеры и флуоресцентные зонды для выявления мутации С807Т в гене *ITGA2* были подобраны авторами и синтезированы компанией Синтол (Россия). Исследование проведено методом аллель-специфичным полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР) в реальном времени. Последовательность праймеров приведена в таблице.

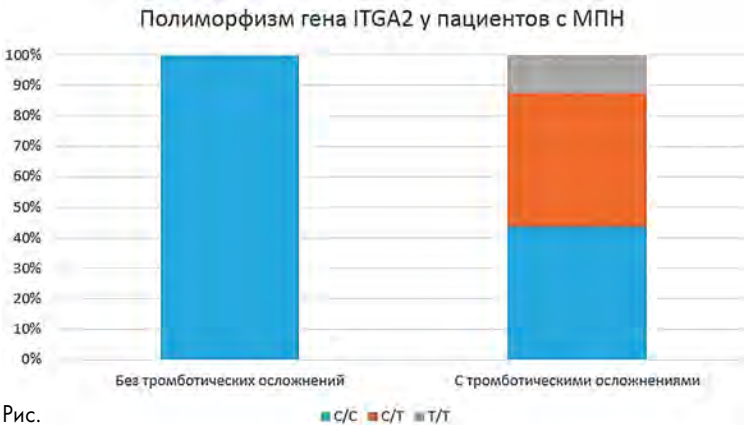
Результаты и обсуждение. Тромбозы имели различную локализацию (5 пациентов с замершими беременностями на ранних сроках, 3 пациента с развитием ТЭЛА, 3 пациента имели в анамнезе клинику ТИА, трое — не проходящие парестезии конечностей, по 1 пациенту с ИМ и тромбозом ВК). На рис. показана встречаемость генотипа С/С у пациентов с тромбозами и без — 7 (42,5%) и 17 (100%)

соответственно. Гетерозиготный и гомозиготный варианты С/Т и Т/Т обнаружены только у пациентов с тромбозами — 7 (42,5%) и 2 (15%) соответственно. Таким образом, аллель Т у пациентов с тромботическими осложнениями встречается в 56% случаев, при этом у пациентов без осложнений аллеля Т не выявлено. Можно предположить, что полученный результат связан с ассоциацией данного полиморфизма с агрегацией тромбоцитов и ответом на терапию.

Заключение. Результаты нашего исследования, проведенного на 33-х пациентах с МПН показали ассоциацию полиморфизма С807Т гена *ITGA2* с развитием тромботических осложнений у больных. Требуется дальнейшее исследование на большем количестве пациентов для подтверждения данного предположения.

Таблица

Праймеры	Последовательность
rs1126643 w	5'-GGACCTCACAACACATAC-3'
rs1126643 mt	5'-GGACCTCACAACACATGT-3'
rs1126643 com	5'-TCCCAGCTGCCTTCTCAAAGT-3'
ROX (rs1126643)	5'-ROX-GAGCAATTCAATGCAAGGTAAGTTTGGTGC-RTQ1-3'



Троицкая В. В., Кашлакова А. И., Латышкевич О. А., Махиня С. А., Галстян Г. М., Фидарова З. Т., Паровичникова Е. Н.

ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЁННЫХ, У МАТЕРЕЙ КОТОРЫХ НА РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ ДИАГНОСТИРОВАЛИ ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В случае установления диагноза острого лейкоза (ОЛ) во время беременности, особенно во втором и третьем триместрах, беременность можно пролонгировать и одновременно проводить химиотерапию (ХТ). Родившиеся у таких матерей дети не отстают в развитии от сверстников.

Цель работы. Оценить состояние новорождённых, у матерей которых на различных сроках гестации диагностировали ОЛ.

Материалы и методы. Всего с 1997 по 2015 г. у женщин, которым проводили лечение различных вариантов ОЛ в ФГБУ «НМИЦ гематологии», родилось 82 живых детей, из них 36,8% — у пациенток с острыми лимфобластными лейкозами ($n=31$), а 62,2% ($n=51$) — у пациенток с миелоидными лейкозами, в т.ч. с острыми промиелоцитарными лейкозами. У 64,6% новорождённых ($n=53$) во время их внутриутробного развития матери получали ХТ, и 35,4% детей ($n=29$) родились до начала лечения матери. Сравнительный анализ характеристик новорождённых выполняли в зависимости от сроков гестации на момент рождения, выделив две подгруппы: подгруппа 1 включала тех, кто родился до 36 недели гестации (57,3%, $n=47$), подгруппа 2 — тех, кто родился на 36 неделе и позже (42,7%, $n=35$). Медиана срока гестации на момент рождения = 35 недель (28–40). Наблюдение за родившимися детьми в настоящее время продолжается.

Результаты и обсуждение. Значимых различий в распределении по полу в зависимости от диагноза матери обнаружено не было ($p=0,64$). В общей группе медиана массы тела новорождённых = 2440 г (1070–3880), роста — 47 см (36–53), 1-го балла по шкале АПГАР, т.е. через 1 мин после рождения — 7 баллов (1–8), 2-го балла, т.е. через 5 мин после

рождения, — 8 баллов (5–9). У новорождённых оценивали следующие параметры: наличие изменений в гемограмме (анемии, транзиторной нейтропении, тромбоцитопении), церебральной ишемии, геморрагически-ишемического поражения центральной нервной системы (ЦНС), некротизирующего энтероколита и связанных с ним желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), врожденной пневмонии, наличие потребности в проведении инвазивной и неинвазивной вентиляции лёгких (ИВЛ и ИНИВЛ). При выполнении сравнительного анализа характеристик новорождённых в двух подгруппах, в зависимости от срока гестации, в подгруппе 1 были получены меньшие показатели роста и массы тела новорождённых ($p<0,0001$). В этой подгруппе чаще наблюдали отклонения от нормальных значений показателей гемограммы ($p<0,005$), что может быть обусловлено как самой недоношенностью, так и миелосупрессивным эффектом проведённой матерям ХТ, и различные осложнения ($p<0,0001$). Показатели состояния по шкале АПГАР не имели отличий в сравниваемых подгруппах. Подробная характеристика новорождённых представлена в таблице. Всего 2,4% детей ($n=2$) умерли в неонатальном периоде, все остальные 97,6% ($n=80$) в настоящее время живы, и их развитие не отличается от сверстников. Медиана возраста детей в настоящее время — 8,9 года (0,03–31 год).

Заключение. Диагноз ОЛ не является стопроцентным показанием для прерывания беременности. У женщин с ОЛ, в т.ч. у получавших ХТ, могут быть рождены дети без тяжёлых аномалий развития. Как рождённые в срок, так и недоношенные дети в дальнейшем не отстают в развитии от сверстников.

Таблица. Характеристика новорождённых

Параметры	Все (n=82)	Рождение (срок гестации)		P	ХТ внутриутробно		P
		До 35 недели (n=47) 57,3%	36–40 неделя (n=35) 42,7%		После ХТ (n=53) 64,6%	Без ХТ (n=29) 35,4%	
Срок гестации на момент рождения, недели, медиана (диапазон)	35 (28–40)	34 (28–35)	37 (36–40)		34 (28–40)	36 (34–40)	0,52
Масса тела, г, медиана (диапазон)	2440 (1070–3880)	2000 (1070–3100)	3030 (2220–3880)	<0,001	2340 (1070–3330)	3070 (1450–3880)	0,0002
Рост, см, медиана (диапазон)	47 (36–53)	44 (36–50)	49 (44–53)	<0,001	45 (36–52)	49 (40–53)	0,0012
1-й балл по шкале АПГАР, медиана (диапазон)	7 (1–8)	7 (1–8)	7 (4–8)	0,0014	7 (1–8)	7 (4–8)	0,8
2-й балл по шкале АПГАР медиана (диапазон)	8 (5–9)	7 (5–9)	8 (7–9)	<0,001	8 (5–9)	8 (6–9)	0,71
После ХТ внутриутробно, n (%)	53 (64,6)	35/53 (74,47)	18 (51,43)	0,038	–	–	
Без ХТ внутриутробно, n (%)	29 (35,4)	12/29 (25,53)	17/29 (48,57)		–	–	
Родоразрешение до 35 недели, n (%)	47 (57,3)	–	–		35/47 (74,5) 35/53 (66,0)	12/47 (25,5) 12/29 (41,4)	
Родоразрешение на 36–40 неделях, n (%)	35 (42,7)	–	–		18/35 (51,4) 18/53 (34,0)	17/35 (48,6) 17/29 (58,6)	
Изменения в гемограмме у новорожденного							
Информация имеется, n	72	39	33		43	29	
– без изменений, n (%)	53 (73,6)	22 (56,4)	31 (93,9)	0,0003	28 (65,1)	25 (86,2)	0,059
– наличие изменений в гемограмме, n (%)	19 (26,4)	17 (43,6)	2 (6,1)		15 (34,9)	4 (13,8)	
– анемия, n (%)	16/72 (22,2)	14/39 (35,9)	2/33 (6,1)	0,0036	12/43 (27,9)	4 (13,8)	0,25
– нейтропения, n (%)	7/72 (9,7)	5/39 (12,8)	2/33 (6,1)	0,44	7/43 (16,3)	0	0,04
– тромбоцитопения, n (%)	3/72 (4,2)	3/39 (7,7)	0	0,24	3/43 (7,0)	0	0,27
Осложнения у новорожденного							
Информация имеется, n	78	44	34		49	29	
– без осложнений, n (%)	41 (52,6)	14 (31,8)	27 (79,4)	<0,001	27 (55,1)	14 (48,3)	0,1
– наличие осложнений, n (%)	37 (47,4)	20 (68,2)	7 (20,6)		22 (44,9)	15 (51,7)	
– недоношенность, n (%)	16 (20,5)	13 (29,5)	3 (8,8)	0,028	9 (18,4)	7 (24,1)	0,57
– церебральная ишемия, n (%)	24 (30,8)	20 (45,4)	4 (11,8)	0,0004	14 (28,6)	10 (34,5)	0,61
– ишемически-геморрагическое поражение ЦНС, n (%)	7 (9,0)	7 (16,0)	0	0,017	4 (8,1)	3 (10,3)	1,0
– некротизирующий энтероколит, n (%)	3 (3,8)	2 (4,5)	1 (2,9)	1,0	2 (4,1)	1 (3,4)	1,0
– ЖКК, n (%)	2 (2,6)	1 (2,3)	1 (2,9)	1,0	1 (2,0)	1 (3,4)	1,0
– врожденная пневмония, n (%)	17 (21,8)	16 (36,4)	1 (2,9)	<0,001	11 (22,4)	6 (20,7)	1,0
– другие осложнения, n (%)	21 (26,9)	17 (38,6)	4 (11,8)	0,0013	10 (20,4)	11 (37,9)	0,12
Респираторная поддержка в неонатальном периоде							
Информация имеется, n	78	44	34		49	29	
– потребовалась, n (%)	13 (16,7)	13 (29,6)	0	0,0003	10 (20,4)	3 (10,3)	0,35
ИВЛ, n (%)	12 (15,4)	12 (27,3)	0	0,0008	9 (18,4)	3 (10,3)	0,52
– продолжительность (дни), медиана (диапазон)	2 (1–25)	2 (1–25)	–		3 (1–25)	1 (1–2)	
НИВЛ, n (%)	2 (2,6)	2 (4,5)	0	0,50	2/49 (4,1)	0	1,0
– продолжительность (дни)	2	2	–		2	0	

Троицкая В. В., Семенова А. А., Галстян Г. М., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Алешина О. А., Грибанова Е. О., Чабаяева Ю. А.,
Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.

АНАЛИЗ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ РАЗНЫХ ПРОТОКОЛОВ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Несмотря на высокую эффективность современной терапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), основной причиной неудач в лечении этих пациентов является ранняя летальность, обусловленная высокой вероятностью развития критических состояний, требующих перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Тяжесть состояния пациентов с ОПЛ в дебюте и в ходе индукционной терапии определяется исходным количеством лейкоцитов, а также инфекционными и коагуляционными осложнениями.

Цель работы. Сравнить частоту развития критических состояний у пациентов с ОПЛ, терапия которым была проведена по протоколам AIDA/mAIDA и с использованием триоксида мышьяка и третиноина (ATO+ATRA).

Материалы и методы. С 2009 по 2021 г. в исследование были включены 129 пациентов с ОПЛ: 50 пациентам была проведена терапия по программам AIDA/mAIDA, 79 — по протоколу ATO+ATRA.

Результаты и обсуждение. В связи с развитием критических осложнений 12 (24%) и 14 (17,7%) пациентов соответственно были переведены в ОРИТ ($p=0,5$). Тяжесть состояния при переводе у всех пациентов определялась комплексом осложнений. В группе ATO+ATRA на этапе индукции ремиссии достоверно чаще нуждались в проведении интенсивной терапии пациенты из группы высокого риска ($p=0,02$). Преобладали критические состояния,

связанные с дебютом ОПЛ и ранними осложнениями индукционной терапии (ОНМК, гиперлейкоцитоз, дифференцировочный синдром). Потребности в интенсивной терапии на этапе консолидации ремиссии при лечении по протоколу ATO+ATRA не было. У пациентов, которые получали химиотерапию по протоколам AIDA/mAIDA, преобладали инфекционные осложнения на фоне нейтропении, в том числе на этапе консолидации ремиссии. У пациентов из группы ATO+ATRA наблюдалась меньшая потребность в проведении ИВЛ, чем в группе AIDA/mAIDA (28,6%/41,7%). Потребность в заместительной почечной терапии была выше среди пациентов из группы ATO+ATRA, чем AIDA/mAIDA (64,3%/25%). Всем пациентам во время проведения интенсивной терапии была продолжена терапия по протоколам в полном объеме. Особый режим дозирования ATO требовался у пациентов при проведении гемодиализа, что не повлияло на результаты терапии. В результате проведенной интенсивной терапии в гематологическое отделение были выписаны 58,3% и 57,2% пациентов при лечении по протоколам AIDA/mAIDA и ATO+ATRA соответственно, летальность среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ, составила 41,7 и 42,8% соответственно. В целом ранняя летальность в сравниваемых группах составила 8 и 6,3% ($p=0,73$).

Заключение. Потребность в госпитализации в ОРИТ при проведении терапии по протоколу ATO+ATRA и AIDA/mAIDA

не отличалась. Критические состояния при лечении по протоколу АТО+АТРА развивались чаще у пациентов из группы высокого риска и, соответственно, среди причин перевода в ОРИТ ведущими явились осложнения, обусловленные гиперлейкоцитозом и ОНМК

в дебюте ОПЛ, либо при развитии дифференцировочного синдрома, а при выполнении химиотерапевтических протоколов — инфекционные осложнения в период нейтропении. Летальность и частота выписки из ОРИТ в исследуемых группах не отличались.

Турецкова В. В.¹, Волкова С. А.², Бердникова М. Л.¹, Петрякова Ю. А.¹

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОБИНУТУЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО В-КЛЕТОЧНОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В УСЛОВИЯХ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА

¹ООО «Медис», ²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

Введение. Моноклональные антитела анти-CD-20 сохраняют свою значимость в как в комбинациях с таргетной, так и химиотерапией в лечении В-клеточного хронического лимфолейкоза (В-ХЛЛ).

Цель работы. Анализ результатов лечения В-ХЛЛ с применением обинутузумаба в условиях дневного стационара.

Материалы и методы. С 06.2021 по 12.2023 осуществлена противоопухолевая терапия с применением обинутузумаба 9 пациентам (мужчин — 3, женщин — 6, в возрасте от 53 до 75 лет, медиана 61 год), из них у 5 — в качестве 1-й линии терапии по программе G-Clb — 4, G-Ven — 1, у 4 — в связи с рефрактерно-рецидивирующим течением В-ХЛЛ (Р/Р В-ХЛЛ) по программе G-Clb. Генетические факторы риска исследованы у 6 пациентов: немутированный вариант по IgHV генам выявлен у 5, del(17p) не выявлена ни у одного пациента. Показания для терапии определены в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями и IWCLL 2018. На момент начала терапии пациенты не имели клинически значимой костномозговой недостаточности, у 4-х пациентов в анализе крови имел место лейкоцитоз более 100 тыс/мкл. В 1 цикле обинутузумаб вводили внутривенно капельно в дозе 100 мг в 1-й день и 900 мг во 2-й день, затем в дозе 1000 мг в 8-й и 15-й дни и 2–6 циклы в 1-й день с рекомендованной скоростью инфузии, временем введения и стандартной премедикацией. Хлорамбуцил назначали в дозе 0,5 мг/кг в 1 и 15 день цикла. Профилактику синдрома лизиса опухоли (СЛО) проводили всем пациентам с применением аллопуринола 300 мг в сутки внутрь, пероральной и внутривенной гидратации в объеме 3 литров.

Исследование гематологических показателей осуществляли ежедневно. Эффективность лечения оценивали по клиническим, лабораторным признакам с проведением ПЭТ/КТ по завершению терапии.

Результаты и обсуждение. На момент анализа терапия завершена у 8 из 9 пациентов: 6 циклов G-Clb получили 4 из 8 пациентов, 1 пациентка — 5 циклов (COVID-19), у 3-х пациентов лечение остановлено после 4-х циклов в связи с нейтропенией и лимфоцитопенией. Исчезновение абсолютного лимфоцитоза наблюдали на 15-й или 29-й день цикла. Терапия, начатая при лейкоцитах >100 тыс/мкл, сопровождалась развитием нейтропении 2 степени, потребовавшей удлинения межкурсового интервала между 1 и 2 курсами. Другой клинически значимой гематологической токсичности, инфекционных осложнений на фоне терапии не зарегистрировано. По результатам лечения получен полный гематологический ответ (ПГО) по данным ПЭТ/КТ у 6 пациентов, МОБ запланировано оценить на 6 месяцев терапии у пациента на программе G-Ven. С момента завершения терапии 8 из 9 пациентов имеют медиану наблюдения 10 месяцев (от 6 до 24 мес). В процессе лечения после 4-х циклов умер 1 пациент от легочного кровотечения на фоне COVID-19, 1 пациент умер в ПГО через 12 месяцев после окончания терапии от COVID-19.

Заключение. Лечение пациентов с В-ХЛЛ по программе G-Clb имеет приемлемый профиль безопасности для применения в условиях ДС с минимальным риском инфекционных осложнений, что позволяет выполнять программу лечения с соблюдением тайминга и доз введения препаратов.

Туртанова И. О.¹, Морозова Е. В.², Барабанщикова М. В.², Власова Ю. Ю.², Байков В. В.³, Гиндина Т. Л.², Бархатов И. М.²,
Медведева Н. В.¹, Шнейдер Т. В.¹, Дорофеева Н. В.¹, Ващенко Р. В.¹, Карягина Е. В.⁴, Кулагин А. Д.²

ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ РУКСОЛИТИНИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОФИБРОЗОМ

¹Городская клиническая больница № 31, ²НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ⁴Городская больница № 15

Введение. С момента открытия таргетной терапии миелофиброза и внедрения руксолитиниба в клиническую практику показатели общей выживаемости значительно улучшились. Несмотря на раннюю эффективность, большинство пациентов со временем теряют ответ и после прекращения лечения имеют плохие показатели общей выживаемости. В настоящее время критерии ответа, позволяющие прогнозировать ответ или констатировать неудачу терапии недостаточно изучены у пациентов, получающих руксолитиниб.

Цель работы. Анализ терапии руксолитинибом, выявление ранних предикторов ответа или неудачи терапии.

Материалы и методы. В исследование было включено 224 пациента (муж 79 и жен 145). Медиана возраста на момент начала терапии

руксолитинибом составила 60 лет (27–84). У 149 (65%) пациентов был установлен диагноз первичный миелофиброз, у 55 (25%) — постполицитемический миелофиброз, у 16 (7%) — посттромбоцитемический миелофиброз, у 8 (3%) пациентов диагностирована истинная полицитемия. У 169 пациентов (75%) время до назначения терапии руксолитиниба составило больше 2-х лет. По прогностической шкале DIPSS в группу промежуточного-1 риска вошли 88 (39%) пациентов, у 110 (49%) определялся промежуточный риск-2, у 26 (12%) — высокий риск. У большинства пациентов (82%) выявлялась мутация JAK2V617F, у 13% — в гене CALR, у 2% — в гене MPL, у 4 была тройная негативность. У 121 (54%) пациента был выявлен нормальный кариотип, 51 (23%) пациентов имели неблагоприятный кариотип.

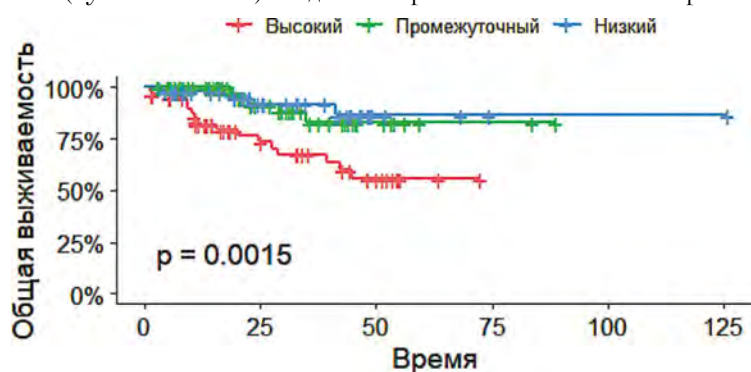


Рис. 1

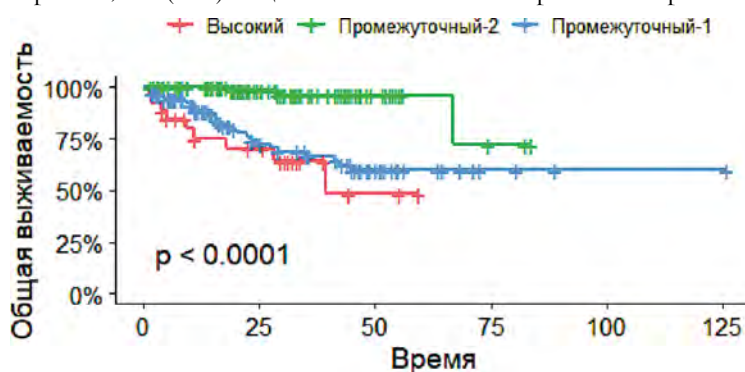


Рис. 2

Увеличение размеров селезенки пальпаторно более 10 см определялось у 108 пациентов.

Результаты и обсуждение. Медиана времени терапии руксолитинибом составила 22 месяца (7–123). В 91% соблюдена терапевтическая доза препарата 30 мг в сутки и более, в 9% — менее, ввиду наличия тромбоцитопении. У 78 (35%) пациентов зафиксирована стабилизация заболевания, у 86 (38%) — клиническое улучшение, у 60 (27%) пациентов констатируется прогрессирование заболевания. В 75% случаев удалось достичь уменьшения размеров селезенки по сравнению с исходным, у 80 пациентов (40%) — какого-либо уменьшения симптомов заболевания. В 70% случаев отсутствовала необходимость в гемотрансфузионной терапии. На фоне терапии руксолитинибом отмечалось увеличение доли (53% против 39%) больных с низким

и промежуточным-1 риском. На момент текущего анализа 184 пациента (82%) живы, 40 (18%) — умерли. Общая выживаемость в группе промежуточного-1 риска составила 72%, промежуточного-2 — 60%, высокого риска — 48% ($p < 0,0001$). Для построения прогностической модели ответа на терапию использовался новый калькулятор RR6. В группу низкого риска вошли 46 пациентов (ОВ — 86%), промежуточного риска — 60 пациентов (ОВ — 83%), высокого риска — 59 пациентов (ОВ — 55%) ($< 0,0015$).

Заключение. Руксолитиниб является стандартом лечения для пациентов с миелофиброзом. Прогностическая модель RR6 может быть применена к пациентам с миелофиброзом после 6 месяцев лечения руксолитиниба для выявления групп риска по неблагоприятному течению и требующих изменения тактики лечения.

Фаенко А. П., Македонская О. Г., Филиппова А. А., Власова Е. Е., Иванова И. В., Касаткин М. А., Малышева Д. С., Колыхалова А. А.

ГЕМОТРАНСМИССИВНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ: ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЦЕНТРЕ КРОВИ ФМБА РОССИИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ПЯТЬ ЛЕТ

ФГБУЗ «Центр крови ФМБА России»

Введение. Обеспечение инфекционной безопасности заготавливаемой донорской крови и ее компонентов является одним из ключевых задач для учреждений службы крови.

Цель работы. Провести анализ частоты обнаружения инфекционных маркеров на основные вирусные инфекции у доноров ФГБУЗ «Центр крови ФМБА России» (ЦК) в период с 2018 по 2022 год.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное обсервационное исследование, ЦК посетило 92507 человек (59977 первичных и 32530 повторных доноров), совершивших 165738 донаций крови или ее компонентов, или пришедших для повторного обследования — 6159. Все образцы донорской крови исследовали на наличие маркеров ВИЧ, вирусных гепатитов В, С методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на анализаторе ARCHITECT i2000SR (Abbott Laboratories, США) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на системе COBAS S 201 (Roche Diagnostics GmbH, Германия) и Procleix Panther (Gen-probe Inc, США). Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Office Excel 2019 и SPSS v.27.

Результаты и обсуждение. За весь период исследования было выявлено 630 положительных результатов на маркеры вирусных инфекций среди 534 доноров. По состоянию на 2022 год при исследовании маркеров вирусного гепатита В отмечается снижение положительных тестов методом ИХЛА (при анализе HBsAg и анти-HBcore) на 14,6% и снижение методом ПЦР на 10,1%. Встречаемость положительных тестов на HBsAg была выше у первичных доноров в методах ИХЛА (ОШ=1,691; 95% ДИ: 0,95–3,14; $p=0,038$) и ПЦР (ОШ=5,737; 95%

ДИ: 1,549–36,48; $p=0,005$), но несколько ниже при исследовании анти-HBcore (ОШ=0,45; 95% ДИ: 0,16–1,3; $p=0,15$), что обусловлено введением тестирования данного маркера только с 2021 года. Встречаемость положительных маркеров на вирусный гепатит В была незначительно выше у мужчин (ОШ=1,265; 95% ДИ: 0,83–1,96; $p=0,28$). При анализе выявляемости маркеров вирусного гепатита С наблюдается значительный прирост положительных тестов, как в ИХЛА — на 67,4%, так и в методах ПЦР на 153%. Положительные тесты проводимые двумя методами чаще встречались у первичных доноров (ОШ=2,161; 95% ДИ: 1,56–3,03; $p<0,0001$) и доноров мужчин (ОШ=1,6; 95% ДИ: 1,2–2,17; $p<0,0001$). При проведении анализа обнаружения маркеров ВИЧ отмечается выраженное уменьшение количества положительных результатов при использовании ИХЛА на 35,6% и методом ПЦР на 27,7%, при этом уровень положительных тестов иммуноблот-тестирования ВИЧ, полученных из МГЦ СПИД, также снизился на 15,7%. Положительные анализы на маркеры ВИЧ встречались несколько чаще у первичных доноров (ОШ=1,69; 95% ДИ: 0,61–4,7; $p=0,32$) и доноров-мужчин (ОШ=1,44; 95% ДИ: 0,94–2,19; $p=0,09$).

Заключение. Снижение частоты встречаемости маркеров по вирусному гепатиту В и ВИЧ, при увеличении выявляемости маркеров вирусного гепатита С полностью совпадает с итогами государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Российской Федерации в 2022 году». Благодаря использованию современных методов лабораторного тестирования доноров удалось сократить риски передачи основных гемотрансмиссивных вирусных инфекций до одного случая на десять миллионов трансфузий.

Федорова С. С.¹, Ковынев И. Б.¹, Поспелова Т. И.¹, Шибуняева Я. Ю.¹, Верякина Ю. А.², Титов С. Е.², Жимулев И. Ф.²

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОРНК-ПРОФИЛЯ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ЛИМФОМЕ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ

¹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии, ²ИМКБ СО РАН, Лаборатория молекулярной генетики, отдел структуры и функции хромосом

Введение. Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) — это редкий вариант В-мелкоклеточной неходжкинской лимфомы. Вместе с тем в большинстве своем МКЛ является агрессивной высокозлокачественной опухолью, индолентные варианты течения заболевания встречаются редко. При лимфоме из мантийных клеток от 40 до 50% случаев уже в клиническом дебюте обнаруживают поражение костного мозга. Известно, что в физиологических условиях этапы лимфопоэза в гемопоэтических органах контролируются совокупностью миРНК. При возникновении неходжкинской злокачественной лимфомы профиль миРНК пораженных тканей может значительно отличаться от нормального, что может быть основой поиска диагностических прогностических критериев.

Цель работы. Целью данного исследования являлось определение уникального профиля экспрессии миРНК костного мозга (КМ) больных лимфомой из клеток зоны мантии для уточнения возможности ранней диагностики поражения гемопоэза при данном варианте неходжкинской лимфомы от нарушений кроветворения реактивного характера.

Материалы и методы. Материалом исследования были мазки КМ, полученные при проведении стерильной пункции или трепанобиопсии. В исследование вошло 57 образцов КМ: 14 — от пациентов с диагнозом МКЛ, на этапе постановки диагноза, до начала лечения и 43 — от пациентов с неопухолевыми заболеваниями крови (НОП) (28 — железодефицитная анемия, 5 — гемолитическая анемия, 5 — В₁₂-дефицитная анемия и 5 — иммунная тромбоцитопения). Были получены письменные информированные согласия от каждого пациента, все данные обезличены. Для исследования были отобраны материалы КМ пациентов МКЛ без признаков лейкомизации. Это подтверждалось морфологическими исследованиями стерильного пунктата либо трепанобиопсии. Спектр исследуемых миРНК составили молекулы, регулирующие, по данным литературных источников, гемопоэз и иммуногенез в органах кроветворения. Уровни экспрессии миРНК измеряли с помощью ПЦР в реальном времени на усилителе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, Геркулес, Калифорния, США). Статистический анализ проводили с использованием Statistica

v13.1. Использовался *U*-критерий Манна — Уитни. Значения $p < 0,01$ считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ показал значимое увеличение уровней экспрессии миРНК -148b, -18a, -150, -141 и -26b в образцах КМ при МКЛ по сравнению с НОП ($p < 0,01$). При этом уровни экспрессии миРНК-26b, -150 и -141 были увеличены более, чем в 3 раза в КМ при МКЛ.

Федорова С. С.¹, Колесникова М. А.², Поспелова Т. И.¹, Березина О. В.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ИБРУТИНИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ В-КЛЕТОЧНОЙ МАНТИЙНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ²ГБУЗ НСО ГКБ № 2

Введение. Мантийноклеточная лимфома — это редкий вариант зрелоклеточной В-клеточной лимфомы. Длительное время лечение мантийноклеточной лимфомы происходило исключительно с применением иммунохимиотерапевтических препаратов. Появление новых препаратов, в частности ингибиторов БТК позволило открыть новые возможности терапии.

Цель работы. Описать и проанализировать клинический случай эффективной терапии ибрутинибом у пациента с рефрактерным течением мантийноклеточной лимфомы.

Материалы и методы. Был выполнен стандарт обследования и лечения, анализ электронной медицинской документации пациента за весь период наблюдения с 2020 г.

Результаты и обсуждение. Женщина 1956 г.р. В 2020 году эпизод диареи длительностью 2 недели. По данным МСКТ: спленомегалия (СИ 1754), распространенная внутренняя лимфаденопатия, опухолевая инфильтрация подкожной клетчатки передней брюшной стенки и ягодичных областей. Консультирована гематологом, по результатам дообследования: общий анализ крови — эритроциты — 2,84 млн, гемоглобин — 71 г/л, тромбоциты — 129 тыс., лейкоциты — 14,6 тыс., нейтрофилы — 3,9 тыс; миелограмма — лимфоциты 87,9%; проточная цитофлуориметрия КМ — выявлена популяция атипичных лимфоцитов 29–35%; мутационный статус — не мутирован; кариотип нормальный; делеции локусов генов ATM, TP53 не выявлены; ПЭТ-КТ признаки шейной, внутригрудной, подмышечной, тазовой, паховой, абдоминальной и забрюшинной лимфаденопатии, солидных узловых протяженных уплотнений подкожной жировой клетчатки туловища. Открытая биопсия подмышечного лимфоузла слева с проведением

Заключение. Результаты исследования дают основания предполагать наличие диагностического потенциала исследования профиля миРНК костного мозга на этапах опухолевой прогрессии лимфомы зоны мантии. Кроме того, полученные данные позволяют надеяться на возможность усовершенствования прогностических индексов на основании молекулярных особенностей опухоли.

иммуногистохимического исследования — иммунофенотип опухоли соответствует В-клеточной мантийноклеточной лимфоме, классическому варианту с диффузно-нодулярным типом роста, CD20⁺. Проведено 6 курсов ПХТ RCHOP, достигнута частичная ремиссия, проведено 4 курса ПХТ RCEOP, сохранялась частичная ремиссия. Пациентка в дальнейшем получала поддерживающую терапию винбластин с ритуксимаб. С марта 2022 года прогрессирование по ПЭТ-КТ: одиночный плотный очаг в S3 правого легкого; увеличение размеров подкожных узловых образований с повышением уровня метаболизма РФП. Стабильная морфологическая и метаболическая картина со стороны гипертрофических изменений стенок желудка, толстой кишки, шейных, внутригрудных и подмышечных, абдоминальных и забрюшинных, подвздошных и паховых лимфатических узлов. 28.03.22 г. инициирована терапия ибрутинибом в дозе 560 мг в сутки. В августе 2022 года рестадирование — положительная динамика. По ПЭТ-КТ от января 2023 г. признаков метаболически активной ткани не выявлено. В последующем динамическое наблюдение — без признаков рецидива. В настоящий момент пациентка находится на терапии ибрутинибом более 1,5 года, переносит терапию удовлетворительно, достигнута стойкая клинико-гематологическая ремиссия. Последнее ПЭТ от октября 2023 года — без признаков метаболически активной ткани.

Заключение. Терапия ибрутинибом при мантийноклеточной лимфоме позволила данной пациентке увеличить продолжительность жизни с хорошим качеством (клинико-гематологическая ремиссия 1,5 года), сократить количество госпитализаций, снизить количество осложнений, характерных для стандартных режимов иммунохимиотерапии.

Фёдорова А. В.¹, Клясова Г. А.¹, Хрульнова С. А.¹, Фролова И. Н.¹, Ветохина А. В.², Капорская Т. С.², Молчанова И. В.³, Куцевалова О. Ю.¹

СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ *IN VITRO* ЦЕФТАЗИДИМА/АВИБАКТАМА И ДРУГИХ АНТИБИОТИКОВ В ОТНОШЕНИИ *KLEBSIELLA PNEUMONIA* С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ И *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», ³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»

Введение. В последние годы увеличилась доля *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз и сохраняется актуальность *P. aeruginosa* в этиологии инфекций кровотока.

Таблица 1. Чувствительность *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз к цефтазидиму/авибактаму в сравнении с другими противомикробным препаратам

Противомикробный препарат	<i>K. pneumoniae</i> с продукцией карбапенемаз											
	Группа ОХА-48, n=116				Группа КРС, n=19				Группа NDM, n=35			
	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₉₀ , мкг/мл	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₉₀ , мкг/мл	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₉₀ , мкг/мл
Цефтазидим/авибактам	100	-	0	0,25	100	-	0	0,25	0	-	100	>128
Колистин	74,1	-	25,9	64	73,7	-	26,3	64	85,7	-	14,3	32
Имипенем	62,1	12,9	25	16	10,5	0	89,5	64	2,9	2,9	94,3	128
Меропенем	28,5	40,5	31	32	10,5	0	89,5	>128	0	14,3	85,7	>128
Амикацин	47,4	-	52,6	>128	10,5	-	89,5	>128	11,4	-	88,6	>128
Гентамицин	25,9	-	74,1	>128	15,8	-	84,2	>128	22,9	-	77,1	>128
Триметоприм/сульфаметоксазол	16,4	2,6	81	>128	47,4	0	52,6	>128	22,9	0	77,1	>128
Цефепим	11,2	1,7	87,1	>128	0	0	100	>128	0	0	100	>128
Цефтазидим	10,3	1,7	87,9	128	0	0	100	>128	0	0	100	>128
Пиперацillin/тазобактам	4,3	-	95,7	>128	0	-	100	>128	0	-	100	>128
Левифлоксацин	1,7	0,9	97,4	128	0	0	100	64	0	0	100	128

Цель работы. Сравнить активность *in vitro* цефтазидима/авибактама с другими антибиотиками в отношении *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз и *P. aeruginosa* у больных с инфекцией кровотока и гематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Чувствительность к цефтазидиму/авибактаму была изучена среди *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз ($n=171$) и *P. aeruginosa* ($n=300$), выделенных из гемокультуры (2007 г. — июнь 2023 г.) от больных с гематологическими заболеваниями и симптомами инфекции, находившихся на лечении в 4 лечебных учреждениях России. Для сравнения были использованы антибиотики, активные в отношении грамотрицательных бактерий. Чувствительность к антибиотикам определяли методом серийных микроразведений в бульоне (EUCAST, 2023). Для интерпретации результатов

чувствительности были использованы критерии EUCAST (2023) — чувствительные (Ч), чувствительные при увеличенной экспозиции (У) и резистентные (Р). Детекция генов карбапенемаз (групп *bla*OXA-48, *bla*KPC, *bla*VIM, *bla*NDM, *bla*IMP) была проведена методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов.

Результаты и обсуждение. В таблице представлены результаты чувствительности *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз. Чувствительность цефтазидима/авибактама в отношении *K. pneumoniae* OXA-48 была абсолютной (100%) в сравнении с колистином (74,1%) и имипенемом (62,1%), и существенно выше в сравнении с остальными антибиотиками. Все *K. pneumoniae* с продукцией KPC были чувствительными только к цефтазидиму/авибактаму и 73,7% — к колистину. Штаммы *K. pneumoniae* с продукцией NDM имели относительно высокую чувствительность только к колистину (85,7%). Значения МПК₉₀ цефтазидима/авибактама у *K. pneumoniae* с продукцией OXA-48 и KPC были наиболее низкими (0,25 мкг/мл для обоих) по сравнению с другими антибиотиками, в то время как с продукцией NDM крайне высокие, составили более 128 мкг/мл (рис. 1). Среди *P. aeruginosa* чувствительность к цефтазидиму/авибактаму составила (79%) и была сопоставимой с амикацином (79,7%), но ниже, чем к колистину (99,7%), табл. Резистентными к меропенему были 27,3% (*n*=82) *P. aeruginosa*, к имипенему 32,3% (*n*=97), причем чувствительность к цефтазидиму/авибактаму сохранили 27 из 82 (32,9%) меропенем-резистентных и 39 из 97 (40,2%) имипенем-резистентных штаммов. Гены приобретенных карбапенемаз были обнаружены у 17,7% (*n*=53) *P. aeruginosa*. Среди *P. aeruginosa* без продукции карбапенемаз чувствительность к цефтазидиму/авибактаму составила 94,3% и была сопоставимой с колистином (99,6%) и амикацином (89,9%). Значение

Таблица 2. Чувствительность *P. aeruginosa* к цефтазидиму/авибактаму в сравнении с другими противомикробными препаратами

Противомикробный препарат	<i>P. aeruginosa</i> , <i>n</i> =300				<i>P. aeruginosa</i> без продукции карбапенемаз, <i>n</i> =247				<i>P. aeruginosa</i> с продукцией карбапенемаз, <i>n</i> =53			
	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₉₀ , мкг/мл	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₉₀ , мкг/мл	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₉₀ , мкг/мл
Цефтазидим/авибактам	79	—	21	32	94,3	—	5,7	4	7,5	—	92,5	32
Колистин	99,7	—	0,3	1	99,6	—	0,4	1	100	—	0	0,5/1
Амикацин	79,7	—	20,3	128	89,9	—	10,1	32	32,1	—	67,9	>128
Меропенем	65,7	7	27,3	64	79,8	8,1	12,1	16	0	1,9	98,1	128
Левовфлоксацин	—	74,6	25,4	32	—	89	11	4	—	0	100	128
Цефепим	—	74,3	25,7	16	—	89,5	10,5	16	—	3,8	96,2	32
Пиперациллин/тазобактам	—	71,3	28,7	64	—	85,8	14,2	32	—	3,8	96,2	128
Имипенем	—	67,7	32,3	128	—	82,2	17,8	16	—	0	100	>128
Цефтазидим	—	67,3	32,7	32	—	81,8	18,2	16	—	0	100	64

МПК₉₀ цефтазидима/авибактама (4 мкг/мл) было существенно ниже, чем амикацина (32 мкг/мл).

Заключение. Определена максимальная активность *in vitro* цефтазидима/авибактама в отношении *K. pneumoniae* с продукцией OXA-48 и KPC и высокая у *P. aeruginosa* без продукции карбапенемаз в сравнении с другими антибиотиками.

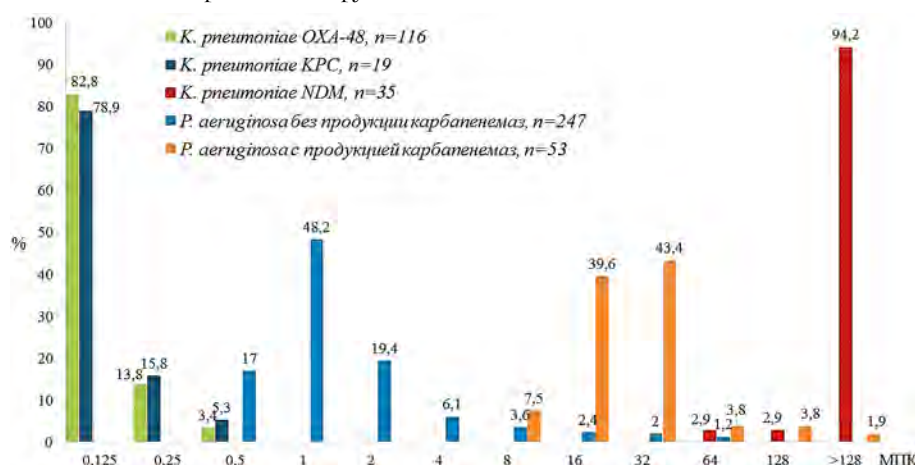


Рис.

Финякина М. Н., Никифорова К. А., Капранов Н. М., Суримова В. А., Чавынчак Р. Б., Гальцева И. В., Лукина Е. А.

ОЦЕНКА СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА Т-ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ (ПНГ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В основе патогенеза ПНГ лежит комплемент-опосредованный лизис эритроцитов вследствие приобретенного генетического дефекта поверхностных мембран эритроцитов. Фенотипический спектр заболевания, клиническое течение и ответ на патогенетическую терапию ингибиторами комплемента характеризуется исключительной вариабельностью, не имеющей до настоящего времени удовлетворительного объяснения. Система комплемента — важный механизм врожденного иммунитета, имеет тесные связи

с эффекторами приобретенного иммунного ответа, что дает основание предположить, что оценка состояния Т-клеточного звена иммунного ответа может предоставить ценную информацию для изучения патогенеза ПНГ.

Цель работы. Изучение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови у больных ПНГ.

Материалы и методы. Иммунофенотипический анализ различных субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови проведен



Рис. 1

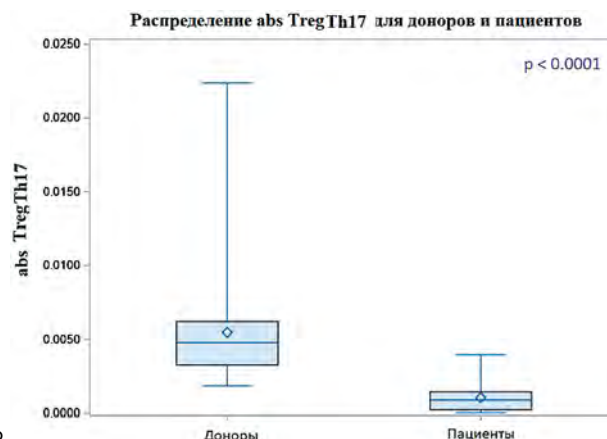


Рис. 2

у 18 больных ПНГ ($n=18$), из них у 8 диагноз, в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, установлен впервые (группа нелеченых больных), остальные получали патогенетическую терапию ингибитором С5-компонента комплемента более 6 месяцев, в том числе 3 пациента — более 12 месяцев. Соотношение мужчин и женщин составило 10:8, медиана возраста — 42 года (20–69 лет). Контрольная группа включала 40 доноров крови, в возрасте от 20 до 60 лет, медиана — 37 лет (м/ж 28:12). Иммунофенотипирование лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител к Т-хелперам общим (ТН, CD3⁺CD4⁺), Т-регуляторным клеткам (Treg, CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}), а также Treg, несущим иммунофенотипы Т-хелперов 17 типа (TregTH17, CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}CCR6⁺CCR4⁺CCR10⁺) и Т-хелперов 22 типа (TregTH22, CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}CCR6⁺CCR4⁺CCR10⁺). Статистическая обработка результатов выполнена с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Хабибуллин Н. Р., Мальчикова А. О., Хрульнова С. А., Коваль Н. О., Ликольд Е. Б., Клясова Г. А.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ РЕДКИХ ВИДОВ *ASPERGILLUS* spp. ПРИ ИНВАЗИВНОМ АСПЕРГИЛЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основными возбудителями ИАЛ являются *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger*, однако за последние годы наблюдается увеличение других видов *Aspergillus* spp., включая штаммы с природной устойчивостью к противогрибковым препаратам. Так, природной резистентностью к амфотерицину В обладают *A. nidulans*, *A. terreus* и *A. alliaceus*, а к вориконазолу — *A. lentulus* и *A. calidoustus*.

Цель работы. Провести с помощью таргетного ДНК-секвенирования верификацию до вида штаммов *Aspergillus* spp., которые на основании морфологической идентификации (микроскопии) были отнесены к категории штаммов с природной резистентностью к противогрибковым препаратам.

Материалы и методы. В исследование были включены штаммы *Aspergillus* spp., выделенные из жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) от больных ФГБУ «НМИЦ гематологии» с ИАЛ и гематологическими заболеваниями (2000–2022 гг.). Культуру *Aspergillus* spp. получали на среде Чапека или Сабуро с декстрозой. Идентификацию *Aspergillus* spp. проводили на основании микроскопии с использованием атласа (de Hoog G.S. et al., 2021). Во всех случаях одновременно проводили идентификацию методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (MBT Filamentous Fungi Library 2.0, Bruker). В качестве критерия надежной идентификации мицелиальных грибов использовали коэффициент совпадения (КС) $>1,9$, если два и более результата идентификации совпадали по виду, или КС $>1,2$ при совпадении по виду четырех первых идентификаций микроорганизмов. В качестве стандарта идентификации *Aspergillus* spp. использовали таргетное ДНК секвенирование фрагментов генов внутреннего транскрибируемого спейсера (ITS), β -тубулина, кальмодулина и актина.

Результаты и обсуждение. Было проведено исследование 8 *Aspergillus* spp. (*A. nidulans* $n=3$, *A. terreus* $n=3$ и *A. alliaceus* $n=2$), которые по результатам морфологической идентификации были отнесены к категории штаммов с природной резистентностью к амфотерицину В (табл.). Несовпадение между морфологической идентификацией и секвенированием наблюдалось по 5 (62,5%) из 8 *Aspergillus* spp.,

Результаты и обсуждение. Анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов показал, что абсолютное число TregTH17 и TregTH22 у больных ПНГ было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p_1<0,0001$ и $p_2<0,0001$). Графики распределения данных показателей для пациентов и контрольной группы представлены ниже. Однофакторный анализ изученных лабораторных показателей у нелеченых больных ПНГ и пациентов, получающих патогенетическую терапию, достоверных различий не выявил ($p>0,05$).

Заключение. Выявленные изменения в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов у больных ПНГ могут свидетельствовать о дефиците регуляторной функции специализированных субпопуляций Т-лимфоцитов, ответственных за контроль иммунной толерантности к собственным антигенам, что обосновывает целесообразность дальнейшего изучения взаимосвязи выявленных нарушений с особенностями течения ПНГ и ответом на патогенетическую терапию.

между результатами масс-спектрометрии и таргетным ДНК секвенированием — по 3 (37,5%) из 8 штаммов. Всеми использованными методами была подтверждена только видовая принадлежность *A. nidulans* ($n=3$). Все штаммы, исходно идентифицированные на основании микроскопии как *A. terreus* ($n=3$) и *A. alliaceus* ($n=2$), имели другую видовую принадлежность на основании таргетного ДНК секвенирования. При сравнении MALDI-TOF MS с таргетным ДНК секвенированием было совпадение по 5 штаммам (*A. nidulans* $n=3$, *A. tamarii* $n=2$), в то время как *A. micronesiensis* и *A. chevalieri* не удалось идентифицировать с помощью масс-спектрометрии, а *A. citrinoterreus* был идентифицирован как *A. terreus*.

Заключение. Отмечено совпадение результатов идентификации разными методами только для *A. nidulans*, в то время как по другим видам *Aspergillus* spp. выявлены несоответствия, особенно при сравнении морфологической идентификации и идентификации с помощью таргетного ДНК секвенирования. Безусловно, исследование необходимо продолжать, но для истинной идентификации редких видов *Aspergillus* spp. и проведения адекватной терапии следует применять таргетное ДНК-секвенирование.

Таблица. Результаты видовой идентификации *Aspergillus* spp. с природной устойчивостью к антимикотикам

№ штамма	Идентификация <i>Aspergillus</i> spp.			
	Морфологическая (микроскопия)	MALDI-TOF MS		Таргетное ДНК-секвенирование
		Вид	Коэффициент совпадения	
1	<i>A. nidulans</i>	<i>A. nidulans</i>	2,0	<i>A. nidulans</i>
2	<i>A. nidulans</i>	<i>A. nidulans</i>	2,0	<i>A. nidulans</i>
3	<i>A. nidulans</i>	<i>A. nidulans</i>	1,8	<i>A. nidulans</i>
4	<i>A. terreus</i>	<i>A. terreus</i>	1,7	<i>A. citrinoterreus</i>
5	<i>A. terreus</i>	<i>A. tamarii</i>	1,5	<i>A. tamarii</i>
6	<i>A. terreus</i>	Не идентифицирован	-	<i>A. micronesiensis</i>
7	<i>A. alliaceus</i>	Не идентифицирован	-	<i>A. chevalieri</i>
8	<i>A. alliaceus</i>	<i>A. tamarii</i>	1,4	<i>A. tamarii</i>

Хабибуллин Н. Р.¹, Мальчикова А. О.¹, Ветехина А. В.², Хрульнова С. А.¹, Ликольд Е. Б.¹, Коваль Н. О.¹, Клясова Г. А.¹

МУТАЦИИ В ГЕНЕ *FKS* У *CANDIDA GLABRATA*: ПЕРВОЕ СООБЩЕНИЕ В РОССИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница»

Введение. *Candida glabrata* входит в число ведущих возбудителей инвазивного кандидоза. Препаратами выбора в лечении инвазивного кандидоза, вызванного *C. glabrata*, являются эхинокандины. Доказано, что мутации в высококонсервативных «hot spot» участках генов *FKS* являются причиной неэффективного лечения эхинокандинами.

Цель работы. Выявить мутационные изменения в «hot spot» участках генов *FKS* среди *C. glabrata*, выделенных из гемокультуры и других стерильных в норме образцов.

Материалы и методы. Проведено изучение штаммов *C. glabrata*, выделенных из стерильных в норме образцов от больных с инвазивным кандидозом в рамках многоцентрового проспективного исследования (2005–2022 гг.). Все штаммы были идентифицированы методом MALDI TOF масс-спектрометрии на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия) в отделе микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Чувствительность к эхинокандинам исследовали методом серийных микроразведений в бульоне RPMI-1640 (Sigma Aldrich, США) согласно рекомендациям Института

клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI, M27M44S, 2022 г.). Чувствительность *C. glabrata* к анидулафунгину и каспофунгину определяли на основании пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК), CLSI, M27M44S, 2022 г. Штаммы оценивали как «чувствительные» при МПК $\leq 0,12$ мкг/мл, «умеренно-резистентные» — при МПК $0,25$ мкг/мл и «резистентные» — при МПК $\geq 0,5$ мкг/мл. Для контроля использовали *C. parapsilosis* ATCC22019 и *C. albicans* ATCC90028. Методом ПЦР (методика Dudiuk et al., 2014) у всех штаммов *C. glabrata* исследовали наиболее распространенные мутации в высококонсервативном «hot spot» 1 участке гена FKS1 (мутации F625S, S629P, D632E/G/Y) и гена FKS2 (мутации F659S/V/Y, S663F/P). Секвенирование по Сэнгеру «hot spot» 1 и «hot spot» 2 участков генов FKS проводили среди штаммов с мутациями, детектированными при ПЦР-исследовании, а также среди эхинокандин-резистентных штаммов. Нуклеотидные последовательности анализировали с помощью программного обеспечения Vector NTI Advance.

Результаты и обсуждение. Всего в исследование было включено 55 *C. glabrata*. Резистентность к анидулафунгину и каспофунгину была определена у 3 (5,5%) штаммов, значения МПК которых варьировали от 0,5 мкг/мл до >8 мкг/мл (табл.), все штаммы были выделены

от больных в ОПИТ без гематологического заболевания. В одном из трех эхинокандин-устойчивых изолятов была обнаружена мутация S663P в «hot spot» 1 гена FKS2. Значение МПК каспофунгина у штамма с мутацией S663P в гене FKS2 было наиболее высоким и составило >8 мкг/мл. Штамм *C. glabrata* с мутацией S663P в гене FKS2 был выделен из крови от больной с панкреонекрозом без гематологического заболевания, находившейся в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Заключение. Впервые в России нами был обнаружен штамм *C. glabrata* с мутацией S663P в гене FKS2. Изолят характеризовался устойчивостью к эхинокандинам и имел экстремально высокое значение МПК каспофунгина (>8 мкг/мл). В этой связи должна быть настороженность при отсутствии эффекта от терапии эхинокандинами.

Таблица. *C. glabrata*, устойчивые к эхинокандинам

№ штамма	Образец	Отделение	Дата выделения	Значения МПК (мкг/мл)		Мутации в FKS1		Мутации в FKS2	
				Анидулафунгин	Каспофунгин	HS1	HS2	HS1	HS2
1	Кровь	ОПИТ	06.03.2019	1	>8	нет	нет	S663P	нет
2	Кровь	ОПИТ	10.06.2013	1	0,5	нет	нет	нет	нет
3	Кровь	ОПИТ	12.06.2013	0,5	0,5	нет	нет	нет	нет

Примечание: HS — «hot spot».

Хайретдинов Р. К., Гиматдинова Г. Р., Кривова С. П., Чибашова А. В., Давыдкин И. Л., Рогозина Л. А., Данилова О. Е.

NT-proBNP КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ТЕЧЕНИЯ ОМЛ

Самарский государственный медицинский университет

Введение. Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) — клональные опухолевые заболевания кроветворной ткани, связанные с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становится блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток. Прогноз течения ОМЛ определяют: во-первых факторы основанные на характеристиках пациента и состоянии его общего здоровья и во вторых факторы, обусловленные биологическими характеристиками лейкоэмического клона. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания имеют особое значение, поскольку они влияют на переносимость лечения, раннюю смерть и выживаемость пациентов, получающих полихимиотерапию.

Цель работы. Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) является общепризнанным маркером нарушения сердечной функции. Определение уровня NT-proBNP в плазме крови помогает оценить степень тяжести хронической сердечной недостаточности, прогнозировать дальнейшее развитие заболевания, а также оценивать эффект проводимой терапии. Однако до сих пор мало что известно о влиянии уровней NT-proBNP на прогноз течения у пациентов с ОМЛ.

Материалы и методы. Мы провели проспективное исследование и наблюдение за 156 пациентами с ОМЛ (медиана возраста 62 года диапазон возраста 21–79 лет; из них моложе 60 лет — 74, старше 60 лет — 82 пациента; женщин 59 человек, мужчин 53). Период

наблюдения: 2018–2022 годы. Индукционная терапия (1–2 курса) проводилась по схеме 7+3 или при наличии противопоказаний малыми дозами цитарабина, консолидация по схемам 7+3 Ida, цитарабин в высоких дозах, FLAG-IDA или продолжалось ведение курсами малых доз цитарабина у коморбидных пациентов. Определение уровня NT-proBNP проводили до начала терапии. Оценивались наступление полной ремиссии, отсутствия ремиссии после 3 курсов химиотерапии и смерть в течение 60 дней от момента начала химиотерапии.

Результаты и обсуждение. У 63,8% выявлен повышенный уровень NT-proBNP, а у 36,2%, уровень находился в пределах нормы (0–125 пг/мл), а у 6,4% NT-proBNP превышал 1500 пг/мл. Уровни NT-proBNP значительно различались между пациентами в возрасте до 60 лет ($146,7 \pm 78,3$ пг/мл) и пациентами старше 60 лет ($226 \pm 91,7$ пг/мл). У пациентов с ECOG 1 и больше NT-proBNP ($325,1 \pm 91,9$ пг/мл) был значительно выше по сравнению с пациентами с ECOG 0 ($133,6 \pm 74,1$ пг/мл) ($p=0,008$). После индукционной терапии 70,2% была достигнута полная ремиссия, у 20,2% не было ремиссии, а 9,6% умерли в течение 60 дней после начала химиотерапии. Средние уровни NT-proBNP значительно различались у пациентов с ремиссией, без ответа и ранней летальностью: 153,3, 225,9 и 735,5 пг/мл соответственно ($p<0,0001$).

Заключение. Таким образом, NT-proBNP может быть одним из прогностических факторов течения и прогноза ОМЛ.

Хамаганова Е. Г., Хижинский С. П., Урыбин И. Ю., Кузьминова Е. П., Абдрахимова А. Р., Леонов Е. А., Лепехина М. А., Васильева В. А., Дроков М. Ю., Покровская О. С., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

HLA-DQ G2 РЕЦИПИЕНТА И РАЗВИТИЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ ГАПЛО-ТГСК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. HLA-молекулы класса II — гетеродимеры, образующиеся при соединении α - и β -цепей. Полиморфизм у HLA-DQ характерен для обеих цепей. Дополнительное разнообразие HLA-DQ обеспечивается трансдимеризацией α -цепи от одного родителя с β -цепью от другого. На успешную димеризацию HLA-DQ влияет стабильность гетеродимера; α -цепи аллелей DQA1*02, 03, 04, 05 и 06 образуют устойчивые гетеродимеры с β -цепями аллелей DQB1*02, 03 и 04 (молекулы группы G1), а α -цепи DQA1*01 с β -цепями аллелей DQB1*05 и 06 (молекулы группы G2). Имеются ограничения, не благоприятствующие трансдимеризации α -цепей G1 с β -цепями G2 или α -цепей G2 с β -цепями G1. У человека может быть 1, 2 или 4 уникальные молекулы HLA-DQ. При неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) носительство HLA-DQ G2 снижает безрецидивную вы-

живаемость и повышает риск развития рецидива по сравнению с больными с HLA-DQ G1/G1 [Petersdorf et al., 2022].

Цель работы. Цель — исследовать влияние HLA-DQ G2 реципиента на развитие несостоятельности трансплантата после гапло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование вошли 167 больных различными гемобластозами, которым в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было выполнено 192 гапло-ТГСК. HLA-типирование выполнялось методом секвенирования следующего поколения с использованием MiSeq (Illumina, США), повторное — PCR-SSO с использованием Luminex (Immucor, США). Сравнения групп проводили с помощью критерия хи-квадрат, при необходимости — точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Несостоятельность транспланта-та (НТ) имела место после 60 гапло-ТГСК (31%). Первичная НТ развилась после 44 (23%). Больные были разделены на 2 группы: в первую вошли больные, гомозиготные по HLA-DQ G2 (DQ G2/G2), во вторую — все остальные (см. таблицу). Больные в обеих группах не имели достоверных различий по изученным характеристикам. Однако у гомозигот по HLA-DQ G2 имела тенденция к уменьшению частоты развития НТ — у них НТ наблюдалась после 6 гапло-ТГСК (18%) vs. 54 (34%) у больных с HLA DQ G1/G1+ G1/G2 ($p=0,076$). Исследовали влияние числа уникальных молекул (1, 2 или 4) у реципиентов, гомозиготных по HLA-DQG2, на развитие НТ. Выявлено, что при 1й уникальной молекуле у реципиента ($n=10$) НТ имела место после 4 гапло-ТГСК (40%). Во всех случаях это была первичная НТ. При 2 уникальных молекулах ($n=4$) НТ (первичная) отмечена после одной гапло-ТГСК (25%). 4 уникальных молекулы имели реципиенты 19 гапло-ТГСК; развитие НТ наблюдалось после одной (5%), различия между группами имели тенденцию к достоверности ($p=0,066$). Ни в одном случае при 4 уникальных молекулах HLA-DQG2 у реципиента не отмечено развития первичной НТ (различия между группами по частоте первичной НТ достоверны, $p=0,015$).

Заключение. Установлено влияние молекулы HLA-DQ на снижение частоты развития НТ после гапло-ТГСК. Наименее часто НТ развивается встречается у больных, являющихся носителями четырех уникальных молекул HLA-DQ G2. Механизм данного явления не известен. Включение в HLA-типирование генов DQA1, как и DQB1 для определения вида и числа молекул HLA-DQ будет способствовать снижению рисков при аллогенных ТГСК.

Таблица. Характеристики больных, включенных в исследование, зависимости от HLA-DQ реципиента ($n=192$)

Характеристика	Реципиент HLA DQ G2/G2, N=33 (17%)	Реципиент HLA G1/G1+G1/G2, N=159 (83%)	P-value
Пол, n (%)			
жен	17 (52%)	83 (52%)	P=0,943
муж	16 (48%)	76 (48%)	
Возраст, медиана (МКР)	35,5 (18–65)	35 (10–71)	P>0,05

Характеристика	Реципиент HLA DQ G2/G2, N=33 (17%)	Реципиент HLA G1/ G1+G1/G2, N=159 (83%)	P-value
Диагнозы, n (%)			
ОМЛ	15 (46%)	80 (50%)	P>0,05
ОЛЛ	11 (33%)	42 (27%)	
ХМЛ	1 (3%)	8 (5%)	
МДС	5 (15%)	15 (9%)	
Лимфома	1 (3%)	11 (10%)	
Первичный миелофиброз	0	3 (2%)	
Трансплантат, n (%)			
КМ	0	14 (9%)	P=0,077
СКК	33 (100%)	145 (91%)	
Кондиционирование, n (%)			
MAC	3 (9%)	11 (7%)	P=0,663
RIC	30 (91%)	148 (93%)	
ДСА, n (%)			
Нет	20 (61%)	120 (75%)	P=0,217
Есть	1 (3%)	3 (2%)	
Нет данных	12 (36%)	36 (23%)	
Анти-HLA AT, n (%)			
Нет	17 (52%)	104 (65%)	P=0,236
Есть	4 (12%)	19 (12%)	
Нет данных	12 (36%)	36 (23%)	
Профилактика РТПХ			
Посттрансплантационный циклофосфамид	25 (76%)	124 (78%)	P=0,780
Альфа/бета T-деплеция	8 (24%)	35 (22%)	
Развитие несостоятельности трансплантата, n (%)			
Несостоятельность	6 (18%)	54 (34%)	P=0,076
Отсутствие несостоятельности	27 (82%)	105 (66%)	
Развитие первичной несостоятельности трансплантата, n (%)			
Первичная несостоятельность	5 (15%)	39 (25%)	P=0,244
Отсутствие первичной несостоятельности	28 (85%)	120 (75%)	
Развитие вторичной несостоятельности трансплантата, n (%)			
Вторичная несостоятельность	1 (3%)	15 (9%)	P=0,226
Отсутствие вторичной несостоятельности	32 (97%)	144 (91%)	

Хамаганова Е. Г., Кузьмина Е. П., Абдрахимова А. Р., Леонов Е. А., Лепехина М. А., Хижинский С. П., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н.

МУЛЬТИЛОКУСНОЕ ОПТИМАЛЬНОЕ И ИНОЕ HLA-ТИПИРОВАНИЕ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК БАЗЫ ДАННЫХ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Комплекс HLA-генов включает 12 классических генов, 11 из которых являются полиморфными: A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1 и -DPB1. Анти-HLA антитела (АТ) могут образовываться к любой полиморфной HLA-специфичности, поэтому Центр международных исследований в области трансплантации стволовых клеток крови и костного мозга (CIBMTR, USA) рекомендует в качестве оптимального типирования при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) типирование по всем 11 HLA-генам с адекватным покрытием генов

для получения результатов на уровне 2-польных назначений. Ген HLA-DPB1 включен CIBMTR в минимальные требования к типированию при алло-ТГСК.

Цель работы. Цель — анализ базы данных доноров алло-ГСК ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для выявления числа оптимально HLA-типированных доноров; доноров, типированных в соответствии с минимальными требованиями CIBMTR; доноров, типированных в соответствии с требованиями для включения в Федеральный Регистр.

Материалы и методы. В исследование включены 17709 доноров базы данных ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России на 25 октября 2023 года. Геномная ДНК выделялась из крови, собранной в пробирки с ЭДТА, в соответствии с рекомендациями производителей. HLA-типирование 7240 доноров проводилось методом PCR-SSO с использованием платформы Lumiplex и реактивов Immucor (USA). Остальные доноры типированы методом секвенирования следующего поколения (NGS) на платформе MiSeq (Illumina, USA) в соответствии с рекомендациями производителей наборов для HLA-типирования методом секвенирования следующего поколения (NGS — next generation sequencing) (One Lambda, USA; CareDx, USA; Scisco, USA; GenDx, the Netherlands, Партекс, РФ).

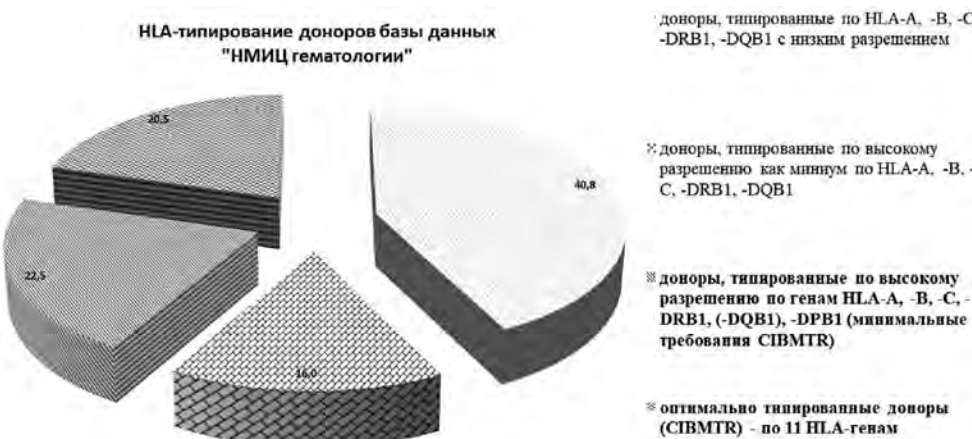


Рис.

Результаты и обсуждение. Все доноры базы данных ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России типированы как минимум по 5 HLA-генам: A, -B, -C, -DRB1, -DQB1. У 7240 доноров (40%), типированных методом PCR-SSO, результаты получены на уровне низкого разрешения (первого поля). Остальные 10469 доноров типированы с высоким разрешением. Из них 2834 донора (16,0%) типированы по 5 HLA-генам (A, -B, -C, -DRB1, -DQB1), что соответствует требованиям для включения доноров в российский Федеральный Регистр. У 3994 доноров (23%) также дополнительно имеется как минимум типирование по гену HLA-DPB1. 3641 доноров (21%) типированы по всем 11 классическим полиморфным HLA-генам.

Заключение. Большая часть доноров базы данных доноров алло-ГСК ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (60%) типирована в соответствии с требованиями для включения в Федеральный Регистр. Пятая часть доноров базы данных типирована по всем 11 классическим полиморфным HLA-генам с высоким разрешением (второго поля), что является оптимальным для трансплантации аллогенных стволовых клеток. Более 22% доноров типированы как минимум по 6 HLA-генам, включая ген HLA-DPB1, что соответствует минимальным требованиям CIBMTR. Расширение когорты оптимально типированных доноров в Федеральном Регистре будет способствовать улучшению результатов неродственных трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в России.

Харасова З. М., Митина Т. А., Катаева Е. В., Трифонова Е. В., Черных Ю. Б., Белоусов К. А., Захаров С. Г., Высоцкая Л. Л., Варданян Р. В., Текеева З. Р., Журавлев О. Р., Ворошкевич А. А.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕНЕТОКЛАКСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОМЛ

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Введение. Внедрение Венетоклакса позволило интенсифицировать терапию острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у пожилых, а также у молодых коморбидных пациентов, которым невозможно провести стандартную терапию 7+3. Анализ результатов клинических исследований венетоклакса в комбинации с гипометилирующими агентами (ГМА) и низкими дозами цитарабина у пожилых пациентов показали более высокую общую выживаемость. Далее представлен собственный опыт применения венетоклакса при лечении ОМЛ в гематологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Цель работы. Оценить эффективность терапии Венетоклаксом в комбинации с ГМА и у пациентов с впервые выявленным и рецидивным/рецидивирующим течением ОМЛ.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 20 пациентов с ОМЛ, получавших лечение Венетоклаксом+ГМА. Диагноз пациентам устанавливался на основании цитологического, цитохимического, иммунофенотипического, молекулярно-генетического исследования аспирата костного мозга с определением мутаций FLT3. Среди пациентов 10 женщин (50%), 10 мужчин (50%) в возрасте от 28 до 73 лет (среднее 50 лет). Из них 3 пациента (15%) с впервые выявленным ОМЛ и 17 (85%) с первично-рефрактерным/рецидивирующим течением заболевания. Схема Венетоклаксом + ГМА назначалась во 2 линии у 12 (60%) и в 3 линии — 5 пациентам (25%). В качестве предшествующей терапии пациентам проводилась стандартная полихимиотерапия (у 70% по программе 7+3, 15% малые дозы цитарабина). Программа венетоклакса + ГМА предусматривала применение венетоклакса в первом цикле 100 мг *per os* в 1-й день, 200 мг — во 2-й день,

400 мг — на 3-й день по 28-й день. Во всех последующих 28-дневных циклах доза венетоклакса составляла 400 мг в сутки. Также пациенты получали Децитабин 20 мг/м² внутривенно капельно с 1-го по 5-й день или азацитидин в дозе 75 мг/м² подкожно с 1-го по 7-й день, цикл 28 дней. Всем пациентам проводилась сопроводительная терапия, профилактика туноролитического синдрома и гемокомпонентная терапия по показаниям. 15% (3 пациента) имели FLT3 позитивный статус, им проводилась терапия венетоклаксом+ГМА в сочетании с ингибитором FLT3 — мидостаурином 50 мг 2 раза в день *per os*.

Результаты и обсуждение. Ме наблюдения 8 месяцев, общая выживаемость не достигнута. Оценка эффективности лечения проводилась на 28 день цикла методом цитологического исследования костного мозга. Всего полная ремиссия/полная ремиссия с неполным восстановлением достигнута у 75% (15) пациентов. Полная ремиссия достигнута у 2 из 3 пациентов с впервые выявленным ОМЛ. К ноябрю 2023 г. живы 13 (65%), умерло 7 пациентов (35%). У 3 (15%) диагностирован рецидив заболевания. Алло-ТГСК проведена 6 пациентам (30%). У 7 (35%) пациентов наблюдалась нейтропения IV степени, у 2 (10%) фебрильная нейтропения, у 2 (10%) анемия тяжелой степени и тромбоцитопения 4 ст., а также инфекционные осложнения: пневмония 1 (5%), сепсис 1 (5%), флегмона бедра 1 (5%), грибковый стоматит 3 (15%).

Заключение. Терапия Венетоклаксом показала высокую эффективность и приемлемую токсичность в качестве терапии у пациентов с впервые выявленным и первично-рефрактерным/рецидивирующим ОМЛ. Однако, учитывая небольшой период наблюдения, необходим дальнейший мониторинг и оценка эффективности лечения.

Хижа В. В., Скверчинская Е. А., Миндукшев И. В.

МОРФОЛОГИЯ ЭРИТРОЦИТОВ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, РАН

Введение. Деформируемость эритроцитов, ДЭ, является базовой характеристикой их способности проходить через капилляры, размер которых может быть меньше самих эритроцитов, поскольку тесное соприкосновение эритроцитов и эндотелия сосудов необходимо для эффективного газообмена. ДЭ зависит от соотношения площади мембраны и объема; метаболизма (поддержание работы водно-солевого постоянства); структурных компонентов белков цитоскелета. Нарушение морфологии влечет изменение ДЭ, что приводит к сокращению срока циркуляции. Помимо прямого подавления эритропоэза, в условиях противоопухолевой химиотерапии, ХТ, усиление элиминации aberrantных эритроцитов может быть еще одной причиной гемолитической анемии.

Цель работы. Оценка морфологии эритроцитов больных, получающих курсовое противоопухолевое лечение.

Материалы и методы. Пациенты ($n=12$) получали лечение флоруидином + циклофосфамид (АС) или паклитакселом/доцетакселом + цисплатином (ТС, $n=13$), точки взятия после 3–4 курсов ХТ. Для сравнения взяты эритроциты здоровых людей, $n=9$ (контроль) или подвергнутых

ex vivo действию 24 ч. паклитаксела (ТАХ), цисплатины (PLAT), доксорубина (RUBI) и циклофосфамида (PHOS) при концентрациях, соответствующих максимальным терапевтическим.

Результаты и обсуждение. Преобладающей формой нарушения при действии таксанов были стоматоциты I–III степени (рис. фото). Уровень морфологических нарушений эритроцитов при действии антибиотиков и алкилирующих препаратов (циклофосфамид, препараты платины) был значительно ниже, чем при действии таксанов (рис. внизу). Основными видами нарушений были усиление центральной ямки (мишеневидные), эхиноциты I–II, контрольные (необработанные) эритроциты имели преимущественно форму дискоцитов. Сравнение морфологии эритроцитов онкобольных и эритроцитов *ex vivo*, показало, что наибольшее влияние на морфологию эритроцитов оказывают паклитаксел и доцетаксел. Таксаны вызывают стоматоцитоз, который усиливается при комбинированном применении с препаратами платины. Антрациклины и алкилирующие препараты оказывают менее выраженный негативный эффект, и не вызывают образования необратимых форм (стоматоциты).

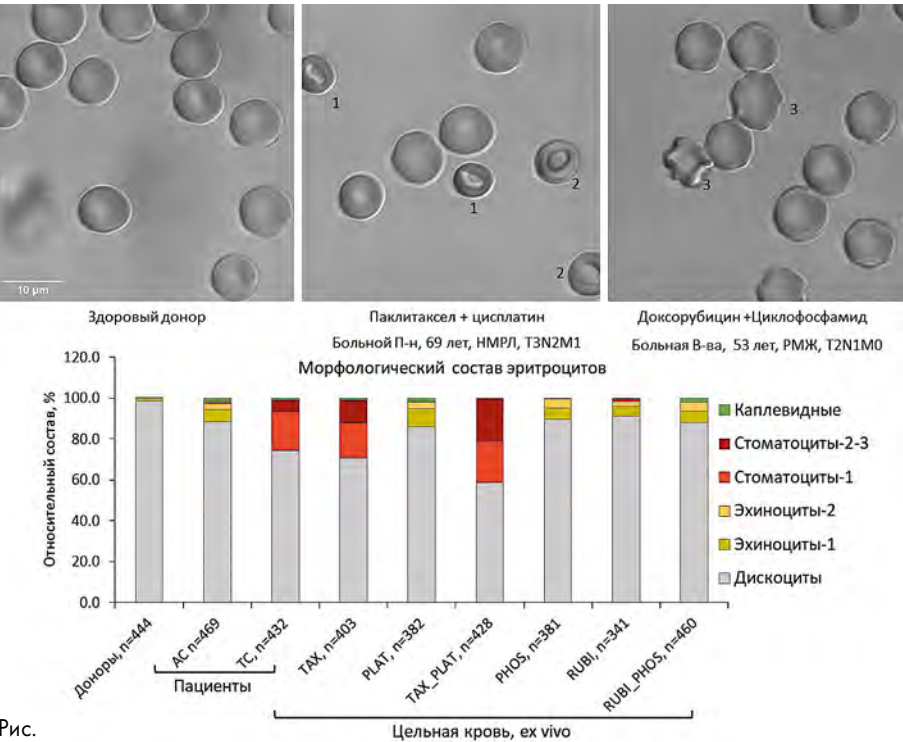


Рис.

Хижинский С. П., Хамаганова Е. Г., Кузьмина Е. П., Леонов Е. А., Лепехина М. А., Абдрахимова А. Р., Покровская О. С.,
Васильева В. А., Кузьмина Л. А.

АНАЛИЗ МУЛЬТИЛОКУСНЫХ HLA-ГАПЛОТИПОВ В СЕМЬЯХ БОЛЬНЫХ С ПОКАЗАНИЯМИ К ПРОВЕДЕНИЮ АЛЛОГЕННОЙ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. «Золотым стандартом» изучения HLA-гаплотипов являются семейные исследования. HLA-гаплотипы (совокупность HLA-генов, лежащих на одной хромосоме) построенные на основе наблюдений за сегрегацией HLA-аллелей в пределах семьи, реально существуют в человеческой популяции. Сведения о существующих HLA-гаплотипах используются в качестве справочных при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) для проверки результатов HLA-типирования и предсказания, ожидаемых, HLA-гаплотипов.

Цель работы. Выявление мультилокусных HLA-гаплотипов и анализ частот их встречаемости в семьях больных с назначением к HLA-типированию для проведения алло-ТГСК.

Материалы и методы. HLA-гаплотипы были исследованы в 109 семьях больных, имеющих заболевания системы крови. HLA-типирование больных и членов их семей проводилось методом NGS по 11 HLA-генам — A, B, C, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPA1 и DPB1 на уровне высокого разрешения (двух полей) в лаборатории тканевого типирования ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ. В каждой отдельной семье была проведена сегрегация мультилокусных HLA-гаплотипов. Частоты гаплотипов определялись прямым подсчетом.

Результаты и обсуждение. В исследованных семьях выявлено 360 копий HLA-гаплотипов. Установлен 331 уникальный мультилокусный HLA-гаплотип. В таблице 1 указаны наиболее частотные гаплотипы. HLA-гаплотипы, установленные в нашем исследовании, и HLA-гаплотипы, ранее определенные для доноров из регистров неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток, обладают как значительной схожестью в распределении и частоте, так и некоторыми отличиями. В таблице 2 укороченные 5-локусные варианты гаплотипов (A-B-C-DRB1-DQB1) являются первым и вторым по распространенности HLA-гаплотипами в большинстве российских регистров. В семьях больных с показаниями к алло-ТГСК их частоты несколько ниже, что объясняется несколькими причинами: применением ЕМ-алгоритма для подсчета частот HLA-гаплотипов

у доноров регистров, разным числом типированных HLA-генов, разным уровнем разрешения, а также тем, что в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России лечатся больные различного этнического происхождения из всех Федеральных округов России, а в регистрах доноров в основном преобладают русские. HLA-гаплотип A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQA1*01:01-DQB1*05:01/263 в исследованных семьях определялся только с генами DPA1*01:03-DPB1*04:01P с частотой 1,1%. Этот HLA-гаплотип (без DPA1-DPB1) является первым по распространенности у финнов с частотой 8,3%, и выявляется у них в основном с аллелем DPB1*04:02. У доноров регистров с преобладанием русских данный гаплотип обычно занимает третье место по распространенности с частотой примерно 2,5%, являясь первым по распространенности среди доноров регистра ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России с частотой 3,2%.

Заключение. Проведенное исследование позволило установить реальные мультилокусные HLA-гаплотипы, существующие в российской популяции, которые могут быть использованы в клинической практике в качестве референсных для анализа результатов HLA-типирования и предсказания ожидаемых HLA-гаплотипов.

Таблица 1

Гаплотип	Кол-во
A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DRB5*01:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02-DPA1*01:03-DPB1*04:01P	5
A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQA1*01:01-DQB1*05:01/263-DPA1*01:03-DPB1*04:01P	4
A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DRB3*01:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01/163N-DPA1*01:03-DPB1*04:01P	3
A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DRB3*01:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01/163N-DPA1*02:01-DPB1*01:01P	3

Таблица 2

Гаплотипы	Частоты в российских регистрах
A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-(DRB3*01:01-DQA1*05:01)-DQB1*02:01/163N	3–4%
A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-(DRB5*01:01-DQA1*01:02)-DQB1*06:02	2,3–3%

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛАТУЗУМАБ ВЕДОТИНА У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ДИФфуЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. Результаты лечения рефрактерной/рецидивирующей диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (р/р ДВККЛ) остаются неудовлетворительными. При развитии первичной рефрактерности, рецидива медиана выживаемости пациентов составляет не более 7 месяцев. Перспективным направлением терапии является применение таргетных препаратов для прицельного лекарственного воздействия на опухолевые клетки. Такой мишенью у пациентов с ДВККЛ может являться молекула CD79b. Препарат Полатузумаб ведодин представляет собой конъюгат анти-CD79b антитела и химиотерапевтического препарата.

Цель работы. Проанализировать опыт применения препарата Полатузумаб ведотин, его эффективность и переносимость у пациентов с р/р ДВККЛ.

Материалы и методы. Полатузумаб ведотин в составе химиотерапии назначен 5 пациентам с р/р ДВККЛ, с медианой возраста 41 год (36–65 лет), находившимся на лечении в ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России» в 2020–2023 гг. (таблица). На момент начала терапии с применением Полатузумаб ведотина III–IV стадия заболевания зафиксирована у 100% пациентов. У 4 (80%) пациентов установлена первичная рефрактерность, у 1 (20%) — поздний рецидив заболевания после инициальной терапии. Среднее количество линий предшествующей терапии — 2 (1–3). Препарат применяли в комбинации со схемами химиотерапии: Pola-BR — 4 (80%) больным, Pola-mNHL-BFM-90 — 1 (20%) пациенту. Среднее количество циклов с Полатузумаб ведотином составило 5 (диапазон 3–6). Ответ на терапию оценивался при помощи КТ и ПЭТ/КТ в соответствии с критерием LYRIC 2014.

Результаты и обсуждение. После терапии с включением Полатузумаб ведотина полный ответ (ПО) достигнут у 3 (60%) пациентов. Двум из них с целью консолидации ответа выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), ремиссия сохраняется более 12 месяцев. У третьей пациентки

ПО — более 36 месяцев. У 1 (20%) больного достигнут частичный ответ (ЧО), планируется оценка состояния ремиссии. У 1 (20%) пациентки установлена множественная лекарственная устойчивость к проводимой терапии и прогрессия заболевания, она переведена на альтернативное лечение (табл.). Курсы с включением Полатузумаб ведотина удовлетворительно переносились пациентами ($n=4$, 80%). Реакций на введение не отмечалось. Гематологическая токсичность в виде нейтропении I–IV степени отмечалась в 2 (40%) случаях, анемия III степени — в 1 (20%) и тромбоцитопения III степени — в 1 (20%) случае, которые были вызваны, в том числе и применением полихимиотерапии.

Заключение. Терапия с включением Полатузумаб ведотина оказалась эффективна как у пациентов с рецидивом ДВККЛ, так и при первичной резистентности заболевания. Применение препарата характеризуется удовлетворительной переносимостью. Комбинация Полатузумаба ведотина с различными режимами химиотерапии может быть использована у пациентов р/р ДВККЛ в качестве «bridge»-терапии перед проведением ауто-ТГСК.

Таблица. Характеристика пациентов

Пациент (пол/ возраст (лет))	Диагноз	Терапия до Полтаузумаб вводимина	Статус заболевания перед Полтаузумаб введением	Курсы химиотерапии с Полтаузумаб введением	Ответ
ж/36	ДВККЛ, подтип по-ГСВ/ABC, IIIA стадия	6 R-DA-EPOCH 6 R-GDP	Первично-резистентное течение	6 Pola-BR	ПО
м/41	ДВККЛ, подтип по-ГСВ/ABC, III A стадия	6 R-CHOP	Полный ответ, поздний рецидив	6 Pola-BR	ПО
ж/41	ДВККЛ, IV A стадия	2 R-B, 1 R-DHAP, 2R-CHOP+леналидомид	Первично-резистентное течение	6 Pola-BR	ПО
ж/65	ДВККЛ, подтип по-ГСВ/ABC, III A стадия	8 R-CHOP, 2 R-GDP	Первично-резистентное течение	3 Pola-BR	ПЗ
м/41	ДВККЛ, подтип ГСВ, IV A стадия	6 R-CHOP 2 DHAP	Первично-резистентное течение	4 Pola + NHL-BFM-90	ЧО

Примечание: ПЗ – прогрессия заболевания; ЧО – частичный ответ; ПО – полный ответ.

Хрульнова С. А.¹, Фёдорова А. В.¹, Фролова И. Н.¹, Ветохина А. В.², Молчанова И. В.³, Куцевалова О. Ю.⁴, Ликольд Е. Б.¹, Клясова Г. А.¹

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ РАЗНЫХ СИКВЕНС-ТИПОВ *K. PNEUMONIAE* С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ ИНФЕКЦИИ КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», г. Иркутск, ³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск. ⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Введение. *Klebsiella pneumoniae* является одним из наиболее проблемных патогенов в мире, в первую очередь из-за возрастания в популяции числа резистентных к антимикробным препаратам штаммов. В последние годы увеличилась доля *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз в этиологии инфекций кровотока.

Цель работы. Изучить чувствительность к антимикробным препаратам *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз (СР-*K. pneumoniae*), принадлежащих к ведущим сиквенс-типам.

Материалы и методы. Материалом исследования были *K. pneumoniae*, выделенные из гемокультуры от больных, находившихся на стационарном лечении в 4 лечебных учреждениях России (2003–2022). Чувствительность *K. pneumoniae* к антимикробным препаратам оценивали согласно критериям EUCAST (2023). Детекция генов карбапенемаз (групп КРС, OXA-48, IMP, VIM, NDM) была проведена с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов (АмплиСенс, ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии»). Для генотипирования использовали метод мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ) по Сангреу (<https://bigsd.db.pasteur.fr/klebsiella/klebsiella.html>).

Результаты и обсуждение. Всего было исследовано 159 изолятов *СР-К. pneumoniae*, среди которых преобладали гены карбапенемаз OXA-48 (71,1%; $n=113$), затем следовали сочетание OXA-48+NDM (13,2%; $n=21$), KPC (10,7%; $n=17$) и NDM (3,1%; $n=5$). По одному штамму (по 0,6%) несли сочетание генов карбапенемаз OXA-48+KPC, NDM+KPC, OXA-48+KPC+NDM. При генотипировании *СР-К. pneumoniae* было обнаружено 20 сиквенс-типов (ST), среди которых преобладал ST395 (32,7%; $n=52$). Более 10 штаммов относились к ST23 (11,9%; $n=19$), ST11 (9,4%; $n=15$), ST147 (8,2%; $n=13$), ST377 (7,5%; $n=12$) и ST101 (6,9%; $n=11$), к 6 сиквенс-типам — от 2

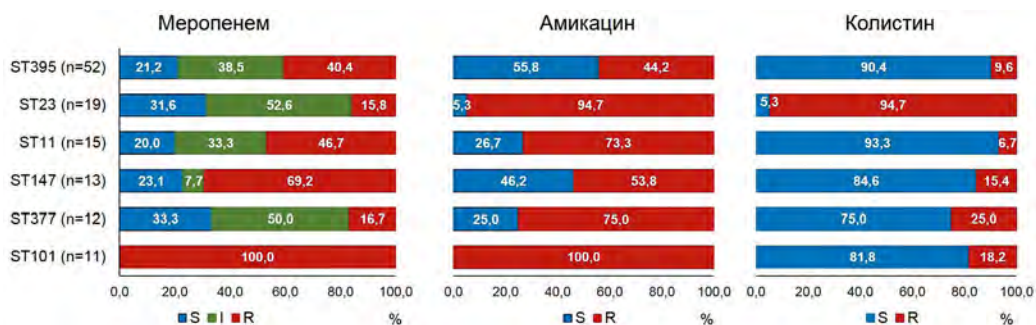


Рисунок 1. Чувствительность к антимикробным препаратам *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз. S – чувствительные; I – чувствительные при увеличенной экспозиции препарата; R – резистентные

до 9 штаммов (ST874 (*n*=9), ST307 (*n*=7), ST3229 (*n*=5), ST512 (*n*=4), ST39 (*n*=2) и ST258 (*n*=1)). По одному штамму было отнесено к 8 сиквенс-типам (ST13, ST14, ST15, ST29, ST86, ST218, ST336, ST590). Распределение групп карбапенемаз среди основных ST *CP-K. pneumoniae* представлено в таблице. Большинство штаммов ST395, ST23, ST11 и ST377 несли гены карбапенемаз группы OXA-48 (80–100%) в моноварианте, ST101 — гены карбапенемаз группы KPC (90,9%). Металлоферменты группы NDM были выявлены у 69,3% *CP-K. pneumoniae* ST147. При анализе антибиотикорезистентности было показано, что доминирующие *CP-K. pneumoniae* ST395 имели относительно благоприятные показатели антибиотикочувствительности. Доля резистентных к меропенему и амикацину *K. pneumoniae* ST395 составила 40,4–44,2%, к колистину — 9,6%. Среди *CP-K. pneumoniae* наиболее высокая резистентность сразу к двум антибиотикам к колистину (94,7%) и амикацину (94,7%) отмечена среди штаммов ST23, к амикацину (100%) и меропенему (100%) — среди штаммов ST101 (рис.).

Закключение. Среди *CP-K. pneumoniae* преобладала генетическая линия ST395 (32,7%), эндемичная для России. Чувствительность к антимикробным препаратам различалась между разными сиквенс-типами. Наиболее высокие показатели резистентности к колистину были среди *K. pneumoniae* ST23.

Таблица. Распределение групп карбапенемаз среди сиквенс-типов *K. pneumoniae*

Тип карбапенемаз	Число <i>K. pneumoniae</i> , <i>n</i> (%)					
	ST395 (<i>n</i> =52)	ST23 (<i>n</i> =19)	ST11 (<i>n</i> =15)	ST147 (<i>n</i> =13)	ST377 (<i>n</i> =12)	ST101 (<i>n</i> =11)
Сериновые						
OXA-48 (моновариант)	47 (90,4)	19 (100)	12 (80)	4 (30,8)	12 (100)	0
KPC (моновариант)	1 (1,9)	0	0	0	0	10 (90,9)
OXA-48 + KPC	0	0	0	0	0	1 (9,1)
Металло-β-лактамазы +/- сериновые						
NDM (моновариант)	1 (1,9)	0	0	3 (23,1)	0	0
NDM (сочетание с сериновыми)	3 (5,8)	0	3 (20)	6 (46,2)	0	0

Хрульнова С. А.¹, Фёдорова А. В.¹, Фролова И. Н.¹, Ликольд Е. Б.¹, Молчанова И. В.², Ветохина А. В.³, Куцевалова О. Ю.⁴, Клясова Г. А.¹

КЛОНАЛЬНЫЙ СОСТАВ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОВ ВИРУЛЕНТНОСТИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* С ПРОДУКЦИЕЙ МЕТАЛЛО-β-ЛАКТАМАЗ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ КРОВОТОКА И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, Россия, ³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия, ⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

Введение. *Pseudomonas aeruginosa* — один из наиболее значимых внутрибольничных патогенов, вызывающих инфекции кровотока с высокой летальностью. В большинстве случаев штаммы с множественной и экстремальной устойчивостью относятся к клонам высокого риска. Одним из наиболее известных механизмов вирулентности *P. aeruginosa* является система секреции III типа, ответственная за секрецию экзоферментов (Exo) U, S, T, Y. Наличие генов вирулентности *exoU* ассоциировано с высоковирулентным фенотипом и неблагоприятным прогнозом у пациентов с пневмонией и бактериемией.

Цель работы. Изучить генетическое разнообразие *P. aeruginosa* с продукцией металло-β-лактамаз (МБЛ) и оценить распределение генов вирулентности *exoU*, *exoS*, *exoT*, *exoY*.

Материалы и методы. Материалом исследования были *P. aeruginosa*, выделенные из гемокультуры больных, находившихся

на стационарном лечении в 4 лечебных учреждениях России (2003–2022). Чувствительность *P. aeruginosa* к карбапенемам оценивали согласно критериям CLSI (2022). Наличие генов МБЛ определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческого набора (АмплиСенс MDR MBL-FL, ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии»). Генотипирование проводили методом мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ) по Сэнгеру (<https://pubmlst.org/organisms/pseudomonas-aeruginosa/>). Наличие генов *exoU*, *exoS*, *exoT*, *exoY* определяли методом мультиплексной ПЦР (Ajayi T. et al., 2003).

Результаты и обсуждение. Всего было исследовано 72 *P. aeruginosa* с продукцией МБЛ. Гены металло-β-лактамаз группы VIM были доминирующими, их доля составила 98,6% (*n*=71). Только у одного штамма были обнаружены гены группы blaIMP (1,4%). Гены группы blaNDM отсутствовали. Среди 72 *P. aeruginosa* было детектировано 10 уникальных сиквенс-типов (ST). В структуре популяции доминировал ST235 (63,9%), относящийся к клонам высокого риска, далее следовали ST654 (13,9%) и ST234 (11,1%) (рис. 1). Впервые нами был описан ST4330 с новым аллельным вариантом гена *acsA* (306) и внесён в международную базу данных pubMLST. ST4330 является однолокусным вариантом клона высокого риска ST654. Гены *exoU* были обнаружены у 65,3% (*n*=47) штаммов, принадлежащих к 2 сиквенс-типам (ST235, ST319), в то время как *exoS* — у 34,7% (*n*=25) *P. aeruginosa*, относящихся к 8 сиквенс-типам. Наличие генов *exoS* было ассоциировано с ST654 и ST234, в то время как *exoU* — с ST235 (*p*<0,0001). Все штаммы несли гены *exoT* и 98,6% (*n*=71) — *exoY*. Ген *exoY* отсутствовал у нового ST4330, что отличало его от ST654. В первый анализируемый период исследования (2003–2013) было выделено 37 штаммов, во втором (2012–2022) — 35 *P. aeruginosa*. Штаммы ST235 доминировали в течение обоих периодов исследования, их доля осталась неизменной (62,2% и 65,7% соответственно). В 2012–2020 частота детекции ST645 увеличилась до 22,9%, в то время как ST234 не были выявлены (рис. 2).

Закключение. Среди МБЛ-продуцирующих *P. aeruginosa* доминируют гены МБЛ группы VIM. Большинство штаммов (63,9%) принадлежало к клону высокого риска ST235. Гены вирулентности *exoU* были детектированы у всех ST235, а гены *exoS* — у ST654 и ST234.

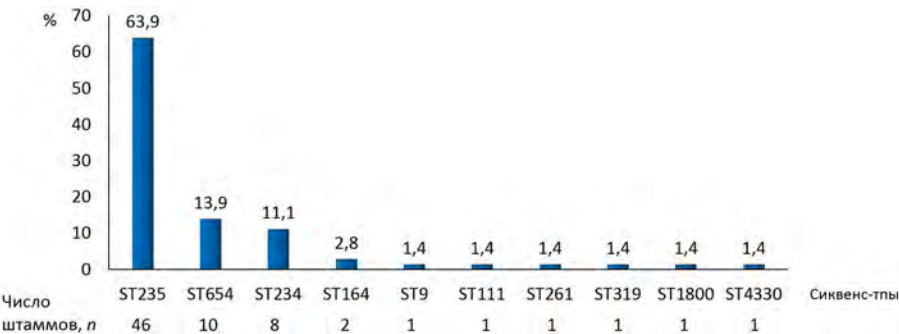


Рисунок 1. Распределение сиквенс-типов *P.aeruginosa* с продукцией МБЛ

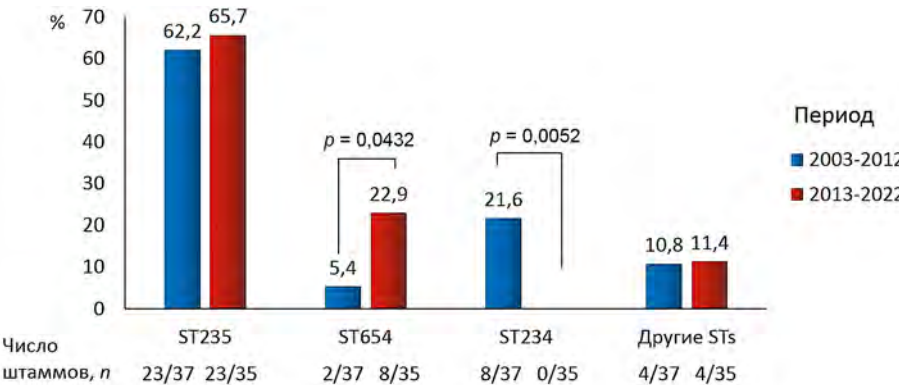


Рисунок 2. Распределение сиквенс-типов *P.aeruginosa* в разные периоды

Хышова В. А., Рехтина И. Г., Зозуля Н. И., Менделеева Л. П.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ AL-АМИЛОИДОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Диагностические и прогностические критерии поражения внутренних органов при системном AL-амилоидозе (AL-A) четко определены. Однако поражение сосудов при AL-A мало изучено, не определено его патогенетическое значение.

Цель работы. Изучить биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов с AL-A в дебюте и после противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 30 пациентов с AL-A. Медиана возраста составила 59 лет (34–73 года). Методом иммуноферментного анализа в сыворотке определяли содержание асимметричного диметиларгинина (АДМА), большого эндотелина (бЭТ) и Е-селектина. Исследование выполняли до начала и после окончания индукционной терапии (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). Группу сравнения составили 10 пациентов с множественной миеломой (ММ) с секрецией СЛЦ. Группу контроля составили 10 здоровых добровольцев без хронических заболеваний с медианой возраста 56 лет (45–60 лет).

Результаты и обсуждение. У больных AL-A содержание в сыворотке Е-селектина и АДМА оказалось в 2 раза выше, чем у больных ММ и у здоровых лиц. Различий в содержании бЭТ обнаружено не было (таблица). Повышение хотя бы одного маркера ЭД в дебюте

заболевания наблюдалось у 27 (90%) пациентов с AL-A. После лечения у 16 (54%) больных было констатировано достижение гематологической ремиссии. Органный ответ наблюдали у 9 (30%) пациентов. Динамика маркеров ЭД у пациентов с достигнутым гематологическим представлением в таблице 2. У всех больных с гематологической ремиссией наблюдалось значимое снижение содержания как Е-селектина, так и АДМА. При достижении органный ответа у 5 (55%) из 9 пациентов концентрация АДМА снизилась до нормальных значений.

Заключение. У 90% пациентов с AL-A имеются лабораторные признаки ЭД в дебюте заболевания. После достижения гематологического ответа наблюдалось снижение содержания Е-селектина и АДМА. А при достижении органный ответа наблюдали нормализацию содержания АДМА.

Таблица. Динамика содержания маркеров ЭД у пациентов с достигнутым гематологическим и органным ответом

	Маркеры ЭД	До лечения	После лечения	p
Пациенты с достигнутым гематологическим ответом, n=16	Е-селектин, нг/мл, Ме (диапазон)	83 (45–132)	58 (28,45–103,9)	p=0,001
	АДМА, мкмоль/л, Ме (диапазон)	0,67 (0,41–1,18)	0,54 (0,37–0,82)	p=0,003

Хышова В. А., Рехтина И. Г., Ковригина А. М., Силаев М. А., Менделеева Л. П.

САРКОИДОЗОПОДОБНАЯ РЕАКЦИЯ НА ТЕРАПИИ ДАРАТУМУМАБОМ У ПАЦИЕНТКИ С AL-АМИЛОИДОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Лекарственно-индуцированная саркоидозоподобная реакция характеризуется формированием гранул в тканях, клинически и гистологически неотличимых от саркоидоза. Главной особенностью такой реакции является временная связь с назначением лекарственного препарата. Патогенез развития гранулематозного воспаления до конца не понятен. В качестве возможной причины рассматривают нарушение Т-клеточного иммунитета. Несмотря на широкое применение моноклональных анти-CD38 антител в лечении плазмоклеточных опухолей с 2016 года, развитие подобных осложнений не описано.

Цель работы. Описание клинического случая

Результаты и обсуждение. Пациентка В, 65 лет. Поступила в клинику в феврале 2023 года с диагнозом: AL/к амилоидоз с поражением сердца (IIA), почек (I ст.), печени, желудочно-кишечного тракта. Индукционную терапию проводили по программе даратумумаб, бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон. После 1-го курса была достигнута полная гематологическая ремиссия, после 6-го курса — клинический ответ (улучшение функции сердца, почек, печени). После 6 курсов была продолжена поддерживающая терапия даратумумабом в монорежиме. Через полгода терапии даратумумабом в монорежиме (суммарно 1 год терапии) на КТ обнаружены распространенные участки уплотнения матово-ретикулярного вида в нижней доле правого легкого (рис. 1А). Данные изменения были расценены как пневмония. Несмотря на отсутствие клинических проявлений, проводили антибактериальную терапию (цефалоспорином III поколения, фторхинолоном, карбапенемом). Однако рентгенологическая картина в легких прогрессивно ухудшалась (рис. 1Б–В): через 3 недели на месте имеющихся участков уплотнения легочной ткани образовались крупные (до 3 см в диаметре) узлы, сливающиеся между собой (рис. 1Г). С целью верификации поражения легких выполнена биопсия одного из участков правого легкого. Был взят биоптат легкого 3×3×1 см белесовато-бежевого цвета, плотно-эластичной консистенции (рис. 2А). При гистологическом исследовании: фрагменты легочной ткани

с обширными полями грануляционной ткани с наличием многочисленных гигантских многоядерных клеток Пирогова — Лангханса. Стенки артериол мелкого и среднего калибра утолщены, с лимфоплазмочитарной инфильтрацией, отмечаются участки фибриноидного некроза. Достоверных гистологических признаков туберкулеза, нетуберкулезного микобактериоза, опухолерового поражения или амилоидоза не обнаружено (рис. 2Б). Заключение: саркоидозоподобная реакция в виде продуктивно-некротического васкулита. При исследовании Т-клеточного иммунитета больной В. обнаружено повышение содержания всех

Рисунок 1 Динамика изменений рентгенологической картины пациентки В.

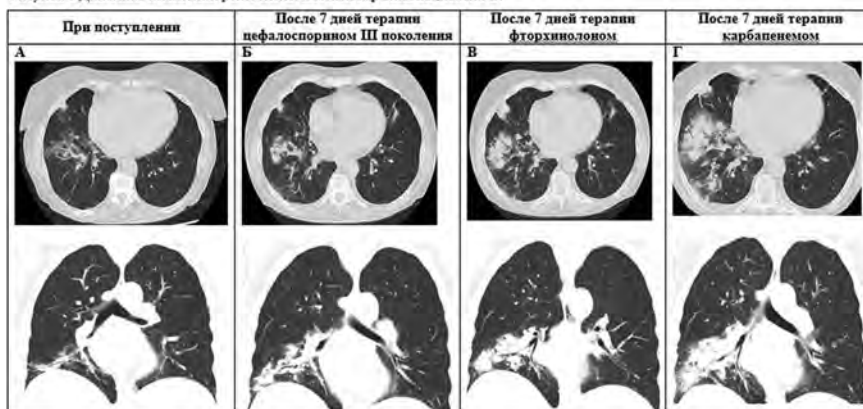
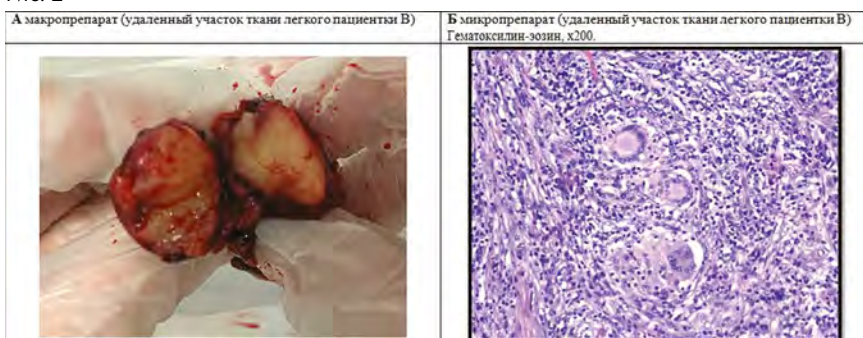


Рис. 2



классов Т-эффекторных лимфоцитов при нормальных значениях Т-регуляторных клеток (рис. 3). Спустя 4 месяца после прекращения терапии даратумумабом изменения в легких подверглись полному обратному развитию.

Заключение. Мы представили первый случай развития саркоидозоподобной реакции на лечении даратумумабом. Поражение

легких развилось через 1 год от начала терапии даратумумабом и полностью регрессировало спустя 4 месяца после его отмены. Выявленные у данной пациентки изменения Т-клеточного звена иммунитета сходны с описанными ранее изменениями при саркоидозоподобных реакциях на фоне применения ингибиторов контрольных точек.

Цыганок Т. Н., Рачкова О. И., Стремечкая Е. В.

ОПЫТ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ И/ИЛИ РЕФРАКТЕРНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ТРИПЛЕТАМИ НА ОСНОВЕ ИЗАТУКСИМАБА

ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница»

Введение. Возникновение рецидивов множественной миеломы, ее стремительное, агрессивное течение, рефрактерность к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам обуславливают необходимость применения таргетной терапии моноклональными антителами.

Цель работы. Проанализировать и представить опыт терапии 7 пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломой триплетами на основе моноклонального антитела изатуксимаба.

Материалы и методы. Гематологический центр Сахалинской Областной клинической больницы имеет большой опыт терапии пациентов с РР ММ, ежегодно выявляется порядка 65–85 больных. Были проанализированы 7 клинических случаев терапии РР ММ триплетами на основе МКА изатуксимаба. Из них: 3 пациента получали терапию по схеме IsaKd, 4 — IsaPd. Из числа пациентов, получавших схему IsaKd: 1 пациенту ранее была проведена трансплантация стволовых клеток крови, у 2 пациентов наблюдалось нарушение почечной функции (1 из них находился на гемодиализе), у всех пациентов — наличие плазмочитом или мягкотканых компонентов. Двум пациентам триплет IsaKd использован в первом рецидиве ММ после схем VCD и PAD в качестве бридж-терапии перед трансплантацией. Пациенты, получившие триплет IsaPd: ранее 3 из них была проведена трансплантация стволовых клеток крови, наличие плазмочитом или мягкотканых компонентов отмечено у всех пациентов. У 1 пациента — рефрактерность к бортезомибу, у 2 — к леналидомиду. В первой линии терапии большинство пациентов получили VCD, затем

были использованы схемы PAD, KRd, RD, M2, RD. Триплет IsaPd использовался в 3-м и последующих рецидивах.

Результаты и обсуждение. Было показано, что при применении схемы IsaKd 2 пациента достигли ОХЧО, у 1 Пациентки отмечена иммунохимически подтвержденная полная МОБ-негативная ремиссия. В 2 случаях триплет IsaKd был эффективно использован в качестве бридж-терапии, что позволило собрать достаточное количество клеток и успешно провести ауто-ТГСК. На данный момент 1 из 2 пациентов после ауто-ТГСК находится в МОБ-негативной ремиссии. Использование схемы IsaPd как в ранних, так и в поздних рецидивах ММ приводило к достижению ОХЧО у 3 пациентов, в 1 случае наблюдалась прогрессия заболевания. Стоит отметить, что время до ответа на терапию в среднем составило менее двух месяцев, а длительность ответа — не менее 6 месяцев, даже в случае наличия двойной рефрактерности к бортезомибу и леналидомиду и подтвержденного высокого цитогенетического риска. У одного больного длительность ответа на терапию IsaPd составила 20 мес, а прогрессия заболевания наступила лишь через 9 мес после отмены указанной схемы. В целом, полученные нами данные соответствуют данным регистрационных исследований изатуксимаба.

Заключение. Таким образом, приведенный опыт терапии больных с РР ММ демонстрирует эффективность применения и обуславливает целесообразность использования схем на основе изатуксимаба в рутинной клинической практике. Назначение схем с изатуксимабом в первом рецидиве ММ позволяет провести в последующем консолидацию аутологичной ТГСК.

Чеботарев Д. И., Данилина Т. П., Ковригина А. М., Гилязитдинова Е. А., Меликян А. Л.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ТУЧНОКЛЕТОЧНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ СИСТЕМНОГО МАСТОЦИТОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Оценка агрессивности течения системного мастоцитоза основана преимущественно на клинических критериях. Степень выраженности опухолевой инфильтрации при различных вариантах системного мастоцитоза мало изучена и может иметь прогностическое значение.

Цель работы. Оценить выраженность тучноклеточной инфильтрации в трепанобиоптатах костного мозга пациентов с индолентным и агрессивным вариантами системного мастоцитоза, системным мастоцитозом, ассоциированным с клональным гематологическим заболеванием (СМ-АГЗ).

Материалы и методы. На материале трепанобиоптатов костного мозга пациентов с клинически установленными диагнозами: индолентного мастоцитоза (5 пациентов, медиана возраста 50 лет), агрессивного мастоцитоза (5 пациентов, медиана возраста 66 лет), СМ-АГЗ (4 пациента, медиана возраста 59 лет) полуколичественным методом, при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании, оценивалась площадь костномозговых полостей, занимаемая тучноклеточным инфильтратом.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования отмечается неоднородность в группах индолентного и агрессивного мастоцитоза. В 60% наблюдений при индолентной форме тучноклеточный инфильтрат занимал <10% площади костномозговых полостей; в 40% составил 30–50% площади костномозговых полостей.

При агрессивном мастоцитозе в 60% наблюдений площадь, занимаемая тучноклеточным инфильтратом, составляла 10–20%; в 40% наблюдений — более 70% площади костномозговых полостей. Во всех наблюдениях системного мастоцитоза, ассоциированного с клональным гемопоэтическим заболеванием площадь поражения тучноклеточным инфильтратом составляла 10–20% площади костномозговых полостей. В спектре клинико-морфологических форм системного мастоцитоза выявленная гетерогенность выраженности тучноклеточной инфильтрации внутри клинически выделенных групп представляет особый интерес в качестве дифференциально-диагностического критерия между индолентной и вялотекущей (smoldering, занимающую промежуточное положение между индолентной и агрессивной) формами системного мастоцитоза. Возможно предположить, что описанные наблюдения индолентного мастоцитоза с более выраженной (до 50% площади среза) тучноклеточной инфильтрации, могут быть отнесены к вялотекущим формам, для чего необходимо сопоставление с клиническими данными. Выраженность тучноклеточной инфильтрации при СМ-АГЗ сопоставима с наблюдениями агрессивного и индолентного системного мастоцитоза, что не позволяет рассматривать ее в качестве отдельного прогностического фактора течения СМ-АГЗ.

Заключение. При оценке выраженности тучноклеточной инфильтрации при различных вариантах системного мастоцитоза

обнаружена морфологическая гетерогенность внутри клинически выделенных групп, что позволяет рассматривать ее в качестве потенциального

диагностического критерия и требует проведения дальнейших исследований с комплексным клинико-морфологическим подходом.

Челышева Е. Ю.¹, Туркина А. Г.¹, Полушкина Е. С.², Шмаков Р. Г.²

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ, ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ, РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ), диагностируемый во время беременности, является редкой ситуацией. В эпоху применения ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) особенно актуально определять варианты тактики ведения этих пациенток и прогнозировать возможные исходы как для матери, так и для будущего ребенка, с учетом взвешивания риска/пользы проведения терапии.

Цель работы. Описать исходы беременности, тактику терапии и результаты последующего наблюдения у женщин с ХМЛ, диагностированным во время беременности.

Материалы и методы. В наблюдательном исследовании «Регистр случаев беременности у больных ХМЛ» на момент очередного проведения итогов (май 2023 г) собраны данные о 246 случаях беременности у 188 женщин, наблюдавшихся в гематологических клиниках РФ за период с 2000 по 2022 г. У 152 (81%) беременность была на фоне терапии. Дебют ХМЛ во время беременности отмечен у 36 (19%) женщин (во всех случаях в хронической фазе).

Результаты и обсуждение. ХМЛ диагностирован в I, II и III триместре у 22 (61%), 9 (25%) и 5 (14%) соответственно. Группа низкого/промежуточного/высокого риска/отсутствие данных по Sokal отмечены у 25 (69%)/6 (17%)/3 (8%)/2 (6%) больных соответственно, поELTS — у 32 (89%)/1 (3%)/0 (0%)/3 (8%) больных соответственно. Родами завершились 24 (67%)/36 беременностей, аборт — 11 (31%), 1 выкидыш был на ранних сроках. У 18 (75%)/24 больных терапия ХМЛ была начата во время беременности, у 6 (25%) — отложена до родов (у 5/6 ХМЛ диагностирован в III триместре). Тактика ведения различалась в зависимости от триместра (таблица 1). Ме срока беременности, на котором назначались интерферон (ИФН) и иматиниб (ИМ) составила 8 нед (диапазон 4–32 нед) и 17 нед (диапазон 16–30 нед) соответственно. К моменту родов полный гематологический ответ (ПГО) был получен у 14 (58%) пациенток: 11 на ИМ и 3 на ИФН; у 10 ПГО не был получен к родам (6 без терапии, 1 получали ИФН, у 3 ИМ был назначен только в III триместре). После родов Ме наблюдения за больным составила 51 мес. (диапазон 5–226 мес). У всех 24 больных первой линией терапии ИТК был иматиниб в дозе 400 мг. Смена иматиниба на ИТК2 выполнена у 9 (38%). Кумулятивная частота достижения МО2 через 12 мес. составила 60% (ДИ 42–85%).

Кумулятивная частота БМО и глубокого МО через 36 мес. терапии составила 89% (ДИ 62–100%) и 59% (ДИ 40–89%) соответственно (таблица 2). Родилось 25 детей (1 двойня), врожденных пороков развития не отмечено. У 2 детей, которые родились на сроке 37 и 35 недель соответственно, и матери которых получали ИМ на поздних сроках беременности, отмечалась низкая масса тела при рождении (2340 и 1700 г). В дальнейшем все дети росли и развивались нормально.

Заключение. Применение дифференцированного подхода, который учитывает сроки беременности и вид терапии, дает возможность безопасного вынашивания беременности при ХМЛ, диагностированном во время беременности. В I триместре целесообразно назначение ИФН, во II–III триместре возможно назначение ИМ (после 15 нед), с учетом его ограниченного проникновения через плаценту. Необходим тщательный мониторинг и своевременная смена терапии после завершения беременности для достижения оптимального ответа на лечение.

Таблица 1. Терапия у 24 пациенток с ХМЛ, впервые выявленным во время беременности

Терапия во время беременности	Триместр беременности, пациентки, n (%)		
	I	II	III
Интерферон	5 (21)	5 (21)	4 (17)
Иматиниб	0 (0)	9 (37,5)	14 (58)
Гидроксимочевина	0 (0)	1 (4)	1* (4)
Всего на терапии	5 (21)	15 (62,5)	18 (75)
Без терапии	19 (79)	9 (37,5)	6 (25)

Примечание. * — прием в течение 5 дней, переключение на иматиниб в III триместре

Таблица 2. Кумулятивная частота достижения МО2, БМО и глубокого МО у женщин с ХМЛ, впервые выявленным во время беременности

Срок после начала терапии ИТК, мес.	Кумулятивная частота достижения МО, % (95% ДИ)		
	МО2	БМО	Глубокий МО (МО4 и более)
6	24 (11–52)	5 (0,7–33)	0
12	60 (42–85)	36 (20–66)	12 (3–43)
24	85 (70–100)	79 (62–100)	38 (20–70)
36	90 (78–100)	89 (77–100)	59 (40–89)

Чибашова А. В., Давыдкин И. Л., Хайретдинов Р. К., Данилова О. Е., Гиматдинова Г. Р., Нагорнова В. В., Наумова К. В.

ИССЛЕДОВАНИЕ НАРУШЕНИЯ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Введение. Кардиотоксичность в настоящее время признана важной причиной заболеваемости и смертности среди выживших после химиотерапевтического лечения опухолевых заболеваний. Антрациклиновые препараты, традиционно используемые в схемах лечения острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), обладают доказанной кардиотоксичностью. Однако применение курсов противоопухолевой терапии с использованием азациитидина и венетоклакса, согласно литературных данным, не сопровождается развитием сердечно-сосудистой токсичности.

Цель работы. Оценка применения определения GLS для ранней диагностики дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ОМЛ в процессе химиотерапевтического лечения, а также сравнение кардиотоксического эффекта терапии по схеме «7+3» с использованием антрациклиновых препаратов и лечения с применением азациитидина и венетоклакса.

Материалы и методы. Было включено 36 пациентов от 49 до 66 лет с впервые выявленным ОМЛ. Пациентам проводились 3D-эхоКГ,

спекл-трекинг эхо-КГ, измерение высокочувствительного тропонина Т исходно (В1), после 2 курсов индукции ремиссии (В2) и после 2 курсов консолидации ремиссии (В3). На В1 пациенты были разделены на группы: исследуемая (19 пациентов), получавшая химиотерапевтическое лечение по схеме «7+3» с производными антрациклина, и контрольная (17 пациентов), получавшая терапию азациитидином и венетоклаксом.

Результаты и обсуждение. Исходно показатели фракции выброса (ФВ) ЛЖ, GLS и Т-тропонина в обеих группах находились в пределах нормы. На В2 в исследуемой группе было отмечено статистически значимое относительное снижение уровня GLS на 9,25% (8,16–16,13) по сравнению с контрольной группой (4,35; 3,14–5, $p < 0,001$). У 7 пациентов из исследуемой группы (37%) было выявлено снижение GLS более чем на 15%, что является предиктором развития кардиотоксичности. Показатели ФВ и Т-тропонина в обеих группах оставались в пределах нормы. На В3 в исследуемой группе относительное снижение уровня GLS составило 11,11%

(8,24–16,2), что является статистически значимым по сравнению с контрольной группой (3,98; 3,14–5,16, $p < 0,001$). У 6 пациентов, с выявленным снижением GLS на В2 более чем на 15%, развилась острая сердечная недостаточность, требующая инотропной поддержки. Уровень Т-тропонина у данных пациентов составил 87,3 нг/мл (56,02–106,4). Также в данной группе была выявлена высокая корреляционная связь между относительным снижением GLS на В2 и снижением ФВ на В3 ($r = 0,77$, $p < 0,001$). Уровень тропонина Т у остальных пациентов исследуемой группы оставался в пределах референсных значений. В ходе исследования контрольной

группы на В3 не было выявлено увеличения показателей ФВ и Т-тропонина.

Заключение. Снижение уровня GLS более чем на 15% является важным предиктором развития кардиотоксичности у больных ОМЛ и требует назначения соответствующей кардиопротекторной терапии. Применение противоопухолевого лечения с использованием азациитидина и венетоклакса позволяет избежать развития кардиоваскулярной токсичности у больных ОМЛ, что приводит к необходимости расширения показаний для их применения в качестве индукционной и консолидирующей терапии у пациентов моложе 65 лет.

Чибашова А. В., Наумова К. В., Гриценко Т. А., Габрильчак А. И., Носков К. К., Фатенкова Е. С.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА И ВТОРИЧНО РАЗВИВШЕЙСЯ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК ЗОНЫ МАНТИИ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TP53

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Введение. Риск развития вторичного опухолевого заболевания системы крови у пациентов, получавших ПХТ по поводу первичного гемобластоza, увеличен по сравнению с общей популяцией. Описания клинических наблюдений развития лимфопролиферативных заболеваний у пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение по поводу ОМЛ, являются редкими.

Цель работы. Представить клинический случай ОМЛ и вторично развившуюся лимфому из клеток зоны мантии с мутацией в гене TP53.

Материалы и методы. Изучены материалы истории болезни, амбулаторной карты и проведенных методов исследования.

Результаты и обсуждение. Больной П, 47 лет, в январе 2021 г. поступил для проведения плановой холецистэктомии, при исследовании определялся лейкоцитоз $27,5 \times 10^9/\text{л}$, из них 26% — бласты, спленомегалия (S поверхности селезенки 120 см^2). Обследован в отделении гематологии и химиотерапии № 1 Клиник СамГМУ, верифицирован диагноз: Острый миеломоноцитарный лейкоз. Определен нормальный кариотип. Мутации FLT3/ITD и FLT3/TKD не выявлены. После проведения 2 курса индукции по схеме “7+3” с даунорубицином достигнута клиничко-гематологическая ремиссия. Затем проведено: 2 курса консолидации “7+3” (Ida) и 4 курса поддерживающей терапии “5+5” (MP). Сохранялась клиничко-гематологическая ремиссия. В декабре 2021 г. перед проведением 5 курса поддерживающей терапии у пациента была выявлена лимфаденопатия подчелюстных, шейных и надключичных лимфатических узлов, спленомегалия. В миелограмме: бласты — 9,6%. При ИГХ надключичного лимфатического

узла: лимфома из клеток зоны мантии, бластоидный цитологический тип, пролиферативный индекс Ki-67 80%. При FISH-исследовании — делеция локуса гена TP53/17p13 в 60% интерфазных ядер. Установлен диагноз: лимфома из клеток зоны мантии, бластоидный тип с наличием делеции гена TP53, IVB ст. по Ann-Arbor. Проведено: 1 курс R-maxiCHOP, 1 курс R-HAD. Зафиксирована умеренная положительная динамика. Учитывая наличие факторов неблагоприятного прогноза у пациента в соответствии с международными рекомендациями NCCN в марте 2022 г. начата битаргетная терапия ибрутиным 560 мг/сут. и венетоклаксом (100 мг в день 1, 200 мг в день 2, с дня 3 по 400 мг/сут.). Отмечена выраженная положительная динамика. Однако после 2 курса битаргетной терапии диагностирована прогрессия заболевания. Проведена смена лечения на схему: бортезомиб $1,3 \text{ мг/м}^2 \text{ п/к}$ в 1, 4, 8, 11 дни цикла, леналидомид 25 мг/сут. с 1 по 21 дни цикла. После 1 курса отмечена отрицательная динамика. Диагностирована рефрактерная форма заболевания. В мае 2022 года проведен курс ПХТ по схеме R-BAC — без эффекта. В июне 2022 года состояние пациента прогрессивно ухудшилось. Исход заболевания — летальный.

Заключение. В настоящее время прогноз у пациентов с вторичным злокачественным новообразованием является крайне неблагоприятным. Применение современных таргетных препаратов позволяет добиться ремиссии у определенной части пациентов, однако этот эффект является кратковременным. Единственными на данный момент методами лечения таких пациентов, позволяющими добиться полных или частичных ответов, является проведение CAR-T клеточной терапии.

Чистяков С. И.¹, Логинов В. И.², Абрамов С. А.¹, Бирюков М. Ю.¹, Заиченко К. А.¹

МЕРЫ СОЦИАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ ДОНОРОВ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ КАК ЭЛЕМЕНТ ПОПУЛЯРИЗАЦИИ БЕЗВОЗМЕЗДНОГО ДОНОРСТВА

¹ГБУЗ НО «Нижегородский ОЦК», ²ГБУЗ НО «Нижегородский ОЦК», Институт клинической медицины Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского

Введение. Одним из важнейших вопросов современного здравоохранения является развитие донорства крови. Залогом стабильного пополнения банка крови и его неснижаемого запаса является привлечение новых доноров и последующие регулярные донации, которое связано не только внутренней мотивацией самих донорских кадров, но и с постоянной работой по пропаганде донорства в каждом конкретном регионе. В данных условиях меры социальной поддержки добровольных безвозмездных доноров крови и ее компонентов являются одной из форм популяризации донорства. На федеральном уровне законодательство, регулирующее отношения в области предоставления мер социальной поддержки донорам, имеет одинаковую трактовку для всех регионов Российской Федерации. На региональном уровне каждый субъект имеет право устанавливать дополнительные меры социальной поддержки.

Цель работы. Изучить меры социальной поддержки регулярных доноров крови и её компонентов.

Материалы и методы. Законодательство Российской Федерации и региона в сфере безвозмездного донорства и статистические показатели донорских кадров.

Результаты и обсуждение. Федеральное законодательство, регулирующее отношения в области предоставления мер социальной поддержки донорам, имеет одинаковую трактовку для всех регионов России. На региональном уровне каждый субъект имеет право устанавливать дополнительные меры социальной поддержки. В Нижегородской области Постановлением Правительства Нижегородской области от 16.09.2008 № 389 установлены в качестве дополнительной меры социальной поддержки доноров единовременные выплаты: донорам крови после каждой 4 кроводачи, произведенной в течение календарного года — 500 руб.; донорам, сдавшим кровь с 20.00 до 08.00 час., а также в выходные и праздничные дни, после каждой кроводачи — 300 руб.; донорам плазмы после каждых 12 и 20 донаций, в течение календарного года — 500 руб.; донорам смешанных форм донаций, в течение календарного года, при их суммировании за каждые 10 и 18 донацию — 500 руб.; после каждой донации донорам: изоиммунной и иммунной плазмы — 700 руб.; тромбоцитов — 600 руб.; эритроцитов — 350 руб.; лейкоцитов и клеток костного мозга без стимуляции кроветворения — 1 650 руб.; лейкоцитов и клеток костного мозга со

стимуляцией кроветворения — 3 650 руб. В качестве дополнительной меры соцподдержки доноров при иммунизации анатоксинами, вакцинами и антигенами эритроцитов установлена единовременная выплата в размере 100 рублей за инъекцию.

Заключение. Разумное сочетание мер социальной поддержки доноров с активной пропагандой безвозмездного донорства и повышением уровня самосознания граждан в этих вопросах, позволяет значительно увеличить донорский потенциал региона. Социальная

поддержка доноров в Нижегородской области на законодательном уровне позволила в течение нескольких лет сохранить в регионе на должном уровне донорские кадры и способствовала увеличению общей численности доноров. Это наглядно демонстрирует динамика роста донорских кадров в течение последних двух лет: число первичных доноров увеличилось на 33,4% и составило 13,5% от общего числа доноров, а число донаций на 1 тыс. населения в течение последних 3 лет держится на уровне 23,3‰.

Чистяков С. И.¹, Логинов В. И.², Бирюков М. Ю.¹, Абрамов С. А.¹, Иевлев С. В.¹

ДИНАМИКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ БЮДЖЕТНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ ВРАЧАМИ-ТРАНСФУЗИОЛОГАМИ

¹ГБУЗ НО «Нижегородский ОЦК», ²ГБУЗ НО «Нижегородский ОЦК», Институт клинической медицины Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского

Введение. В соответствии с приказом Минздрава России от 28.10.2020 № 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «трансфузиология» медицинская помощь по профилю «трансфузиология» оказывается медицинскими организациями и иными организациями, осуществляющими медицинскую деятельность, имеющими лицензию на осуществление медицинской деятельности, включая работы (услуги) по трансфузиологии. В последние годы по вышеуказанному профилю, как и по некоторым другим медицинским специальностям, наблюдается проблема по обеспеченности медицинскими кадрами.

Цель работы. Провести динамический анализ численности врачей-трансфузиологов в государственных бюджетных учреждениях здравоохранения Нижегородской области (ГБУЗ НО).

Материалы и методы. Материалы отраслевой статистической отчетности от медицинских организаций за 2020–2022 гг. и данные выборки эмпирического исследования.

Результаты и обсуждение. Среди ГБУЗ НО переливание компонентов донорской крови в 2020 году осуществляла 91 (94,8%) медицинская организация (МО) при наличии лицензии по профилю «трансфузиология» у 96 МО, в 2021-м — 87 (90,6%) из 96, в 2022-м — 84 (94,4%) из 89. На 2020 год в 9 (9,4%) ГБУЗ НО отсутствовали врачи-трансфузиологи, из них трансфузии компонентов донорской крови осуществлялись в 4 МО (4,4%). В 2021 г. число ГБУЗ НО, осуществлявших трансфузии без врачей-трансфузиологов, увеличилось до 9,2%. Число МО, имеющих в своём штате 1 специалиста, уменьшилось до 53 (55,2%). Полностью обеспечивались врачами-трансфузиологами и врачами клинических отделений, прошедшими

усовершенствование по трансфузиологии всего 29,9% МО. В 2022 г. из 89 ГБУЗ НО, имеющих лицензию на оказание трансфузиологической помощи, переливания осуществляли 84 (94,4%), обеспеченность которых, врачами-трансфузиологами составила 94,1%. В 3 (3,4%) МО полностью отсутствуют врачи-трансфузиологи и врачи лечебных учреждений, прошедшие усовершенствование по вопросам клинической трансфузиологии. В целом врачи-трансфузиологи отсутствуют в 10,1% учреждений здравоохранения.

Заключение. Конечно такая динамика частично обусловлена объединением некоторых юридических лиц в единую медицинскую организацию, что и привело в период с 2020 по 2022 г. к снижению числа ГБУЗ НО, имеющих лицензию по трансфузиологии, с 96 до 89. Кроме вышеуказанного, такая ситуация за последние 3 года также обусловлена переходом части специалистов в ковидные госпитали и в последствии не вернувшимися на совмещение со своей основной специальности. Причин много, но в первую очередь, как показывают анонимные опросы, это связано с падением престижа данной профессии, высокой степенью ответственности в этой области деятельности, а также отсутствием мотивации со стороны руководства медицинских организаций. Также дефицит врачей-трансфузиологов обусловлен снижением в 2020–2021 гг. числа проводимых потоков дополнительного профессионального обучения по профилю «Трансфузиология». Проблема обеспеченности медицинскими кадрами в последнее время неоднократно поднимается на самом высоком уровне, намечены определенные пути решения этой проблемы, что должно в какой-то степени улучшить ситуацию в данном направлении.

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

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА С ХЛЛ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ «RB + АКАЛАБРУТИНИБ»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Лечение пожилых коморбидных пациентов с ХЛЛ остается трудной задачей в виду наличия тяжелой сопутствующей патологии и высокого риска инфекционных осложнений. Исследование SHINE показало, что сочетание ибрутиниба с курсом RB у пациентов с ЛКМ увеличивает БПВ. Однако, применение ибрутиниба ассоциировано с высокой кардиотоксичностью. Клиническое исследование NCT027117624 продемонстрировало низкую кардиотоксичность и высокую эффективность курса «RB + Акалабрутиниб» у пациентов с ЛКМ. Поэтому данное лечение может быть применено для коморбидных пациентов с ХЛЛ.

Цель работы. продемонстрировать эффективность и низкую токсичность комбинированной терапии «RB + Акалабрутиниб» у коморбидного больного с ХЛЛ.

Материалы и методы. Больной, 69 лет, в июне 2023 года обратился в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с направительным диагнозом В-клеточная лимфома, неуточненная. Пациента беспокоили жалобы на боли в животе, выраженная В-симптоматика. Из сопутствующих заболеваний: ХОБЛ, ХСН, гипертоническая болезнь, полная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Из анамнеза известно, что в мае 2023 года пациент перенес герпетический

энцефалит, по поводу чего была проведена противовирусная терапия с положительным эффектом. При дообследовании были выявлены: лейкоцитоз до 18 тыс/мкл, лимфоцитоз до 7 тыс/мкл, по данным проточной цитометрии крови выявлена популяция лимфоцитов с фенотипом CD5⁺CD19⁺CD23⁺. По результатам ПЭТ/КТ были выявлены множественные увеличенные шейные, подмышечные, внутригрудные (с максимальным размером 54×42 мм, SUVmax 6,6), внутрибрюшные (конгломерат 200×45 мм, SUVmax 6,9), забрюшинные, подвздошные лимфоузлы (л/у), гепатоспленомегалия. В связи с клинической картиной, с целью исключения синдрома Рихтера, 09.06.2023 была выполнена лапароскопическая биопсия внутрибрюшного конгломерата л/у. По результатам гистологического исследования — морфологическая картина и данные ИГХ-исследования соответствуют ХЛЛ. Таким образом, пациенту был установлен диагноз ХЛЛ, В стадия по Binnet, «bulky disease», с секретцией парапротеина IgGk (6,2 г/л), СЛЦ-к (до 66,5 мг/л). Немутированный вариантIGHV. Высокий риск IPI-CLL (6 баллов). Учитывая возраст, «bulky disease» ХЛЛ, немутированный вариант IGHV, высокий риск IPI-CLL, кардиальную патологию, пациенту была проведена терапия по программе RB с интеграцией акалабрутиниба.

Всего было проведено 4 курса ПХТ, каждый курс сопровождался инфекционными осложнениями, требовавшими использования системной антибиотической терапии, однако признаков токсичности на сердечно-сосудистую систему не отмечалось. После 4-го курса ПХТ было выполнено контрольное ПЭТ/КТ, по результатам которого была достигнута полная ремиссия ХЛЛ. В настоящее время пациенту продолжена поддерживающая терапия акалабрутинибом.

Чулкова А. А., Двирный В. Н., Кохно А. В., Наумова И. Н., Глинкина С. А., Паровичникова Е. Н.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ С КОЛЬЦЕВЫМИ СИДЕРОБЛАСТАМИ, МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ/МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ С КОЛЬЦЕВЫМИ СИДЕРОБЛАСТАМИ И ТРОМБОЦИТОЗОМ: МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Миелодиспластический синдром с кольцевыми сидеробластами (КС), согласно ВОЗ 2017, диагностируют при наличии цитопении, дисплазии и $\geq 15\%$ КС ($\geq 5\%$ при выявлении мутации гена SF3B1). Миелодиспластический синдром/миелолипролиферативное новообразование с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (МДС/МПН-КС-Т) характеризуется анемией, тромбоцитозом ($\geq 450 \times 10^9/\text{л}$), наличием дисплазии, $\geq 15\%$ КС, пролиферацией мегакариоцитов. Увеличение количества бластных клеток исключает оба диагноза. В новой классификации ВОЗ 2022 ключевым моментом диагностики становится выявление мутации в гене SF3B1, однако в случаях ее отсутствия и при невозможности проведения молекулярно-генетического анализа, обнаружение $\geq 15\%$ КС позволяет диагностировать МДС-КС и МДС/МПН-КС-Т.

Цель работы. Выявление морфологических особенностей у пациентов с миелодиспластическим синдромом с линейной и мультилинейной дисплазией (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: 22–82 (Me-66) лет, пол: м — 42/ж — 42. Диагноз устанавливали на основании клинического анализа крови (АК), цитологического, цитохимического, гистологического

Результаты и обсуждение. Применение стандартной ХТ в сочетании с акалабрутинибом позволяет достичь полной ремиссии у пожилых коморбидных пациентов ХЛЛ, а также обладает низкой кардиотоксичностью.

Заключение. Нами впервые была продемонстрирована высокая эффективность и низкая кардиотоксичность курса «RB+Акалабрутиниб» у пациента с ХЛЛ.

и цитогенетического исследований костного мозга. АК и мелограмма выполнены всем пациентам, гистологическое исследование выполнено 9 из 10 пациентам с МДС-КС-ЛД, 59 из 62 пациентам с МДС-КС-МД, всем пациентам с МДС/МПН-КС-Т.

Результаты и обсуждение. По результатам АК достоверные различия выявлены по абсолютному числу гранулоцитов, которое оказалось ниже у пациентов с МДС-КС-МД (Me-1,7) по сравнению с МДС-КС-ЛД (Me-2,98) и МДС/МПН-КС-Т (Me-2,44) ($p=0,038$). Количество тромбоцитов было ожидаемо выше у больных МДС/МПН-КС-Т ($p<0,0001$). Значимых различий по другим показателям (гемоглобин, количество эритроцитов, эритроцитарные индексы, абсолютное количество ретикулоцитов, общее количество лейкоцитов) не было отмечено. По данным цитоморфологического и патоморфологического исследований выявлены различия в оценке клеточности и количества мегакариоцитов в костном мозге. Отмечена тенденция к их занижению в аспирате костного мозга и к большему количеству мегакариоцитов в трепанобиоптате при МДС/МПН-КС-Т по сравнению с другими группами (рис. 1). Не было выявлено достоверных различий по величине гранулоцитарного и эритроидного ростков. При оценке наличия дисплазии $\geq 10\%$ в трех ростках кроветворения было обнаружено, что признаки дисмегакариопоэза лучше выявлялись в трепанобиоптате, значимо чаще при МДС/МПН-КС-Т и реже при МДС-КС-ЛД по сравнению с другими группами ($p=0,004$). Не было обнаружено достоверных различий по частоте детекции дизэритропоэза и дисгранулоцитопоэза.

Заключение. Гистологический метод предпочтителен для оценки клеточности костного мозга, количества мегакариоцитов и дисплазии в мегакариоцитарном ростке, цитологический метод — для оценки дисплазии в гранулоцитарном и эритроидном ростках и количества КС. Диагностика МДС и МДС/МПН невозможна без цитоморфологического и патоморфологического исследований костного мозга.

Рисунок 1. Оценка количества мегакариоцитов в пунктате и трепанобиоптате костного мозга



Шарапова М. А., Кучер М. А., Кулагин А. Д., Певцов Д. Э.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗАГОТОВКИ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ МЕТОДОМ АФЕРЕЗА НА РАЗЛИЧНЫХ СЕПАРАТОРАХ КЛЕТОК КРОВИ

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Количество пациентов, получающих цитостатическую терапию, увеличивается с каждым годом, в первую очередь это связано с увеличением количества трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток. Данный вид лечения повышает потребность в трансфузиях КТ для профилактики и купирования геморрагических осложнений. В связи с совершенствования технологии заготовки и хранения КТ, также увеличение потребности клиник в КТ объясняется актуальность сравнительного исследования эффективности заготовки КТ с использованием различных аппаратов для цитафереза.

Цель работы. Сравнить эффективность заготовки концентрата тромбоцитов на сепараторах клеток крови: MCS+(Haemonetics), протокол UPP, Trima Accel (Terumo), версия 7.0, Com Tec, Amicus Fenwal.

Материалы и методы. Сравнить эффективность заготовки концентрата тромбоцитов на сепараторах клеток крови: MCS+(Haemonetics), протокол UPP, Trima Accel (Terumo), версия 7.0, Com Tec, Amicus Fenwal.

Результаты и обсуждение. Полученные данные показали, что на сепараторе Trima Accel (TA 7.0) в среднем за одну донацию было получено от $(6,3 \pm 1,05) \times 10^{11}/\text{л}$ до $(7,1 \pm 1,02) \times 10^{11}/\text{л}$ тромбоцитов, на аппарате MCS — $(6,0 \pm 0,3) \times 10^{11}/\text{л}$, на аппарате Amicus Fenwal $(6,0 \pm 1,0) \times 10^{11}/\text{л}$ и на аппарате ComTec $(4,0 \pm 1,0) \times 10^{11}$ ($p<0,01$). Повышение эффективности сбора в целом не существенно повлияло на время донации. Необходимо отметить, что наибольшая заготовка КТ осуществляется на аппаратах Trima Accel (67% от общего числа

аппаратов). Благодаря использованию одного расходного комплекта для аппарата Trima Accel для получения КТ в нашем отделении существенно выросла доза заготавливаемых КТ с использованием добавочного раствора ssr+.

Заключение. В ходе исследования выявлена наибольшая эффективность заготовки на клеточном сепараторе Trima Accel на новом программном обеспечении (ТА7) в заготовке КТ объёмом $7,0 \times 10^{11}$ как на добавочном растворе, так и без него по сравнению с аппаратами Amicus Fenwal и MCS+ (при этом стоимость

расходных материалов на данные сепараторы примерно одинакова). Внедрение нового программного обеспечения (ТА7) привело к увеличению заготовки КТ в среднем на 24,3%, что не увеличило время донации, и это в свою очередь благоприятно сказалось на состоянии донора и его переносимости процедуры. Получение КТ $7,0 \times 10^{11}$ привело к снижению потребности клиник в КТ, что в значительной степени снижает траты на заготовку КТ и уменьшает иммунологическую нагрузку на пациента в виду уменьшения количества трансфузий.

Шебуняева Я. Ю., Поспелова Т. И., Войтко М. С.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПРОГРАММНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Ранние осложнения и отдаленные последствия программной полихимиотерапии (ПХТ) у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) остаются актуальной проблемой для мирового медицинского сообщества и могут повлечь за собой социально-экономические трудности, учитывая молодую и трудоспособный возраст больных. На современном этапе для оценки факторов риска и прогноза возникновения возможных токсических осложнений специфической терапии в качестве простого и надежного инструмента субъективной оценки состояния целесообразно изучать качество жизни (КЖ) у пациентов с ЛХ до и после проведения программной ПХТ.

Цель работы. Исследовать качество жизни больных ЛХ на этапах до и после программной ПХТ.

Материалы и методы. Дизайн представлен проспективным обсервационным исследованием. Нами были опрошены 46 больных с впервые выявленной ЛХ на этапах до и после ПХТ, проведенной с использованием программ I линии: ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и BEACOPP (циклофосфан, доксорубин, везид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин, винкристилин). В качестве инструмента для оценки КЖ использовался стандартный опросник «SF-36 Health Status Survey» с оценкой 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФ), интенсивность телесной боли (ИБ), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РЭФ) и психическое здоровье (ПЗ).

Результаты и обсуждение. Качество жизни по 6 шкалам из 8 было статистически значимо выше ($p < 0,05$) у больных ЛХ в дебюте заболевания, чем у пациентов, перенесших специфическую противоопухолевую терапию, и составило: ФФ=85 (65;95) и 75 (55;90); ОЗ=70 (60;82) и 52 (40;67); Ж=65 (60;80) и 55 (30;65); СФ=88 (63;100) и 63 (50;75); РЭФ=67 (33;100) и 33 (0;67); ПЗ=80 (64;88) и 60 (48;76) соответственно. В зависимости от проведенной программы ПХТ, все больные ЛХ были разделены на 2 группы: 12 (26%) человек получили ABVD, 34 (74%) пациента с ЛХ — BEACOPP. Показатели ФФ, ОЗ и ПЗ были выше у пациентов, прошедших химиотерапию по программе ABVD, что может быть связано с меньшей токсичностью выбранного протокола. Однако, количество баллов по шкалам РФФ, Ж, РЭФ было выше у пациентов, получивших лечение по протоколам BEACOPP, что, вероятно, обусловлено использованием этой программы у больных с распространенными стадиями заболевания, выраженными симптомами общей интоксикации (В-симптомами), болевым синдромом, быстро исчезающими на фоне проведения программной ПХТ.

Заключение. Опросник качества жизни SF-36 является актуальным, простым, доступным и валидированным инструментом для оценки основных составляющих физического и психического здоровья у пациентов с ЛХ в реальной клинической практике. Динамическое исследование КЖ с использованием опросника SF36 у пациентов с ЛХ в зависимости от проведенной программы ПХТ позволит добиться оптимальных результатов терапии с сохранением высокого уровня качества жизни у данной категории больных.

Шебуняева Я. Ю.¹, Верякина Ю. А.², Поспелова Т. И.¹

РОЛЬ МИКРОРНК В ФОРМИРОВАНИИ ТОКСИЧНОСТИ ПРОГРАММНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ²ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН»

Введение. Большим успехом современной онкогематологии является достижение ремиссии при своевременно начатой программной полихимиотерапии (ПХТ) у 80–85% больных лимфомой Ходжкина. Однако, не теряет актуальности проблема возникновения тяжелых токсических осложнений специфической терапии у данной категории пациентов. МикроРНК влияют на скорость метаболизма противоопухолевых препаратов, регулируя экспрессию генов цитохромов P450 (CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19), изменяя их активность, что может стать причиной возникновения тяжелых последствий ПХТ.

Цель работы. Оценить экспрессию микроРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов больных ЛХ и определить наличие взаимосвязи уровня экспрессии микроРНК с развитием токсических эффектов ПХТ.

Материалы и методы. Методом ПЦР в режиме реального времени были определены уровни экспрессии 20 микроРНК: let-7c-5p, let-7f-5p, miR-9-5p, miR-20a-5p, miR-23a-3p, miR-23b-3p, miR-26b-5p, miR-34a-5p, miR-96-5p, miR-141-3p, miR-148b-3p, miR-150-5p, miR-183-5p, miR-185-5p, miR-200b-3p, miR-574-3p, miR-205-5p, miR-451, miR-18a-5p, miR-128-3p, в опухолевых биоптатах лимфатических узлов у 40 больных ЛХ. Все пациенты получили 6 курсов программной ПХТ I линии (ABVD: доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин, и BEACOPP:

циклофосфан, адрибластин, везид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин, винкристилин). Гепатотоксичность оценивалась с использованием критериев печеночного поражения Национального института рака (NCCN), характеризующихся увеличением общего билирубина $>1,5$ верхних границ нормы (ВГН), ЩФ, ГГТП, АЛТ и АСТ $>2,5$ ВГН. Гематологическая токсичность была определена в соответствии с критериями общей шкалы токсичности CTCAE v.5.0.

Результаты и обсуждение. Нами было выявлено, что после проведения 6 курсов ПХТ гепатотоксичность была выявлена у 32 (80%) пациентов с ЛХ. При этом, увеличение экспрессии let-7c-5p было статистически значимо связано с повышением уровня АСТ, miR-96-5p, miR-183-5p, miR-150-5p — с увеличением общего билирубина, а miR-205-5p, miR-148b-3p и miR-23a-3p — с повышением щелочной фосфатазы ($p < 0,05$), что, вероятно, обусловлено ингибированием экспрессии генов CYP3A4 и CYP2C19, участвующих в метаболизме противоопухолевых средств в печени. В то же время, мы обнаружили, что статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение уровня let-7c-5p, miR-185-5p и miR-128-3p, вероятно, связанное с подавлением пролиферации клеток костного мозга, положительно коррелировало со снижением гемоглобина у больных ЛХ, из них у 10 (25%) и 18 (45%) обследованных была выявлена анемия I и II степени, а у 11 (27,5%) и 1 (2,5%) пациентов — III и IV степени соответственно.

Заключение. Важной целью персонифицированной медицины в онкогематологии является определение критериев раннего прогнозирования развития токсических эффектов программной ПХТ. Дальнейший

поиск молекулярно-генетических предикторов органотоксичности позволит достигать оптимальных результатов терапии и снижать риск формирования тяжелых последствий, связанных с ПХТ.

Шеломенцева Е. М., Волчков Е. В.

АНАЛИЗ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ТРАНСКРИПТОМИКИ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У ДЕТЕЙ

НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Введение. Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) у детей — агрессивная и гетерогенная Т-клеточная опухоль с высоким риском рецидива, требующая новых подходов в терапии. Существует необходимость в поиске новых терапевтических мишеней для разработки новых подходов в терапии. Пространственная транскриптомика (ST) — метод, позволяющий изучать внутриопухолевую гетерогенность и ее взаимосвязь с микроокружением.

Цель работы. Изучить АККЛ с помощью метода ST для поиска новых мишеней для терапии.

Материалы и методы. В качестве материала использовался биоптат лимфатических узлов от 2 пациентов с АККЛ детского возраста. Анализ ST проводился с помощью Visium Spatial Gene Expression Reagent Kits for FFPE (10x Genomics, USA). Секвенирование проводилось на платформе NextSeq500/550 (Illumina, США). Анализ данных выполнялся с помощью биоинформатических алгоритмов.

Результаты и обсуждение. Анализ данных пространственной экспрессии генов согласовывался с морфологией (рис. 1). Так были выделены зоны неопангигенеза (экспрессия генов CD34 и VWF) и резидуальных лимфоидных структур. В обоих образцах иммунное микроокружение располагалось на границе опухоли и не инфильтрировало

опухоль. Идентификация пространственно-изменчивых генов показала повышенную экспрессию прогностически значимого гена FN12 в зонах активного воспаления для одного образца, а для второго — наличие стрессового ответа и зональной гиперэкспрессии белков теплового шока и убиквитина С. В иммунном микроокружении преобладали Т-клетки с экспрессией рецептора TIM3+ — маркера дисфункциональных подтипов Т-клеток, а также большое количество регуляторных Т-клеток и макрофагов, преимущественно M2-подтипа (рис. 2А). Анализ псевдовремени показал переход цитотоксических Т-клеток в дисфункциональные TIM3+ на границе опухоли. Также выявлена значительная гетерогенность среди опухолевых клеток (рис. 2В) с высокой экспрессией генов внеклеточного матрикса.

Заключение. Клеточный состав АККЛ у детей очень гетерогенный. Среди иммунного микроокружения преобладали регуляторные субпопуляции (регуляторные Т-клетки, M2-макрофаги), которые по данным литературы могут способствовать подавлению иммунного противоопухолевого ответа. Анализ популяций Т-клеток также показал преобладание популяции, экспрессирующей молекулу TIM3+, которая может быть новой мишенью для иммунотерапии у пациентов с АККЛ.

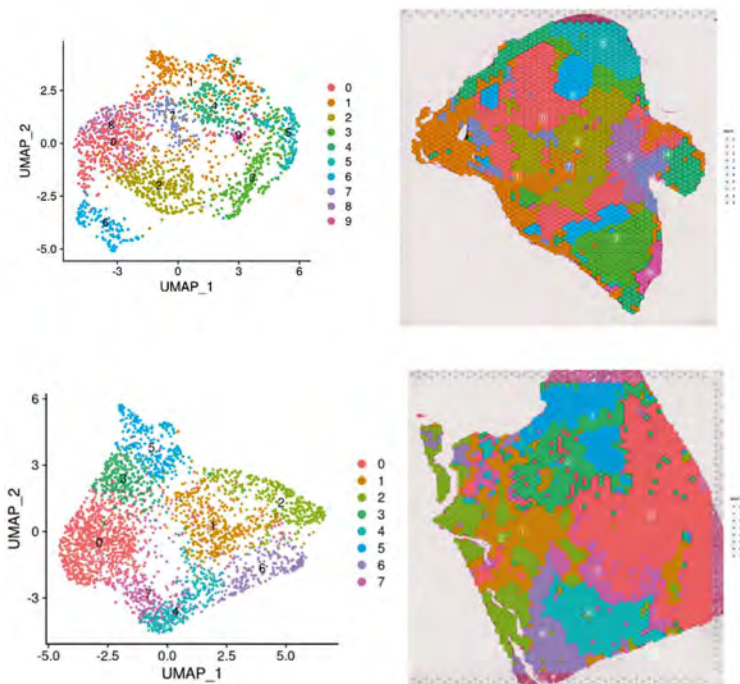


Рис. 1. Результаты кластеризации анализируемых образцов на UMAP (слева) и в пространственных координатах (справа).

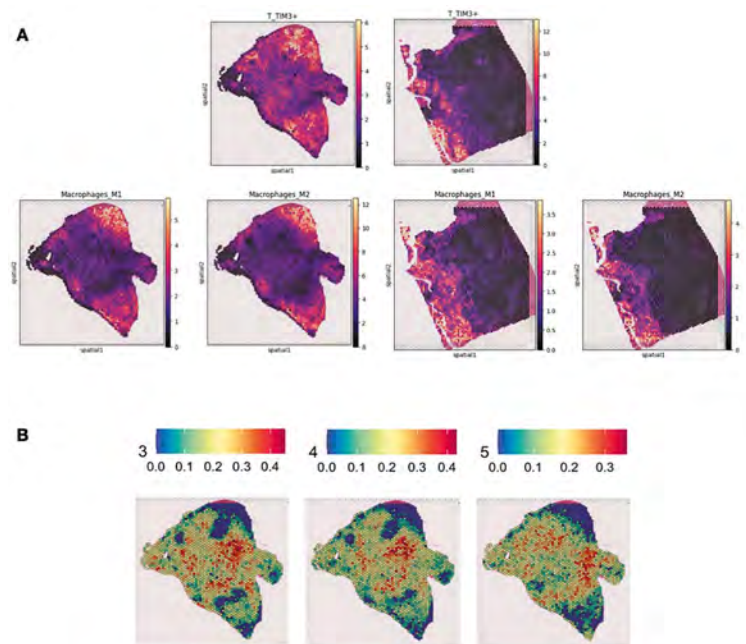


Рис. 2. (А) Пространственное распределение TIM3+ Т-клеток и M1/M2 макрофагов. (В) Визуализация опухолевой гетерогенности. Показаны 3 различных клеточных подтипа, из которых состоит опухоль.

Шемякина Е. Л.¹, Шишкина А. В.¹, Волкова С. А.²

ПЕРОРАЛЬНЫЙ ТРИПЛЕТ IRd В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ГБУЗНО ГКБ, 12-я поликлиника, ²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

Введение. Иксазомиб, первый пероральный ингибитор протеасом [ИП] [1], одобренный в сочетании с леналидомидом-дексаметазоном (Rd) для лечения пациентов с множественной миеломой [ММ], которые ранее получали ≥ 1 курса терапии [2]. ТУРМАЛИН-ММ1 продемонстрировал статистически значимое улучшение ВБП при приеме иксазомиба-Rd по сравнению с плацебо-Rd у пациентов

с ММРР (медиана ВБП 20,6 против 14,7 месяцев; отношение рисков [ОР] 0,74; 95% ДИ от 0,59 до 0,94; $P=0,01$), с ограниченной дополнительной токсичностью [3]. С 2020 г лечение иксазомибом стало возможным в рамках программы ОМС.

Цель работы. Анализ результатов терапии пациентов Нижегородской области с рецидивирующей ММ триплетом IRd.

Материалы и методы. Проанализирована первичная медицинская документация пациентов с рецидивирующей ММ НО, получивших терапию IRd.

Результаты и обсуждение. С 01.2020 г. по 10.2023 г. 26 пациентов с рецидивирующей ММ получили терапию IRd (мужчин 10 (38%), женщин 16 (62%), в возрасте от 40 до 83 лет (медиана 69 лет)), имеющие преимущественно 1 и 2 балла по шкале ECOG: 06 — 3 (10%), 16 — 12 (45%), 26 — 9 (34%), 36 — 3 (10%). Кол-во предшествующих линий терапии — от 2 до 4, медиана 2: 26 (100%) пациентов ранее получили лечение бортезомибом, 10 (37%) — леналидомидом. Терапия IRd была назначена в 13 (50%) случаях при констатации ранней прогрессии, в 5 (19%) — поздней прогрессии, в 2 (7,5%) — при раннем рецидиве, в 2 (7,5%) — в позднем рецидиве, 4 (16%) пациента переключены на IRd после леналидомид — содержащей терапии. Медиана проведенных курсов — 11 (диапазон от 2 до 26) с частотой общего ответа (ЧОО) — 80%: 9 (35%) пациентов достигли МО, 7 (26%) — ЧО, 2 (7%) — охЧО, 3 (13%) — ПО, у 2 (7%) — имела место непереносимость, у 3 (12%) пациентов рефрактерность к терапии. По мере удлинения терапии наблюдали тенденцию к увеличению глубины ответа. Пациенты, находящиеся на длительной терапии, достигли охЧО и ПО. Выраженной токсичности, приводящей к отмене терапии, удлинению интервалов между курсами или снижению доз не зафиксировано. В настоящее время терапию завершили 11 пациентов, из них живы 4 и получают терапию с включением моноклональных антител, карфилозмиба, помалидомида.

Медиана ВВП у пациентов в исследуемой группе составила 18 мес, медиана ОВ 83 мес.

Заключение. Современные программы лечения РРММ, предусматривают модель длительной терапии, направленной на пролонгированное подавление опухоли и превращение ММ в управляемое хроническое заболевание. IRd полностью пероральный триплет, не вызывающий существенной токсичности, обеспечивающий сохранение уровня жизни пациента с ММ. Согласно исследованию, TOURMALIN MM1 добавление иксазомиба к Rd преодолевает низкую ВВП, связанную с цитогенетическими нарушениями высокого риска у пациентов с РРММ [4], что важно в реальной клинической практике у пациентов без оценки цитогенетического риска. Результаты терапии в реальной клинической практике сопоставимы с таковыми в клиническом исследовании.

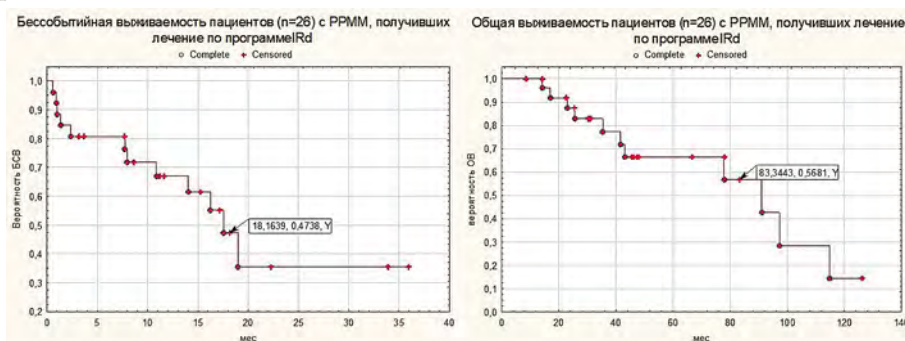


Рис.

Шерстнев А. А., Ковригина А. М., Горенкова Л. Г.

ИЗУЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ *GATA3* ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Грибовидный микоз — наиболее распространенный тип первичных кожных Т-клеточных лимфом. Диагноз устанавливается на совокупности клинико-анамнестических данных, результатов гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований. В соответствии с клиническими проявлениями выделяют пятнистую, бляшечную, опухолевую и эритродермическую стадии. Основную трудность диагностики грибовидного микоза представляет значительный полиморфизм клинических и морфологических признаков, а также индолентное течение заболевания. Своевременная диагностика заболевания, верификация стадии грибовидного микоза являются основной задачей врача-гематолога, так как некорректно назначенная терапия может привести к прогрессии заболевания.

Цель работы. Изучить особенности экспрессии *GATA3* опухолевыми клетками на материале биоптатов кожи пациентов с пятнистой стадией ГМ в сравнении с пациентами с бляшечной и опухолевой стадиями.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании участвовал 51 пациент с верифицированным диагнозом грибовидный микоз. Все больные были разделены на группы с учетом стадии заболевания. В группу с пятнистой стадией вошло 18 человек, в группу с бляшечной и опухолевой стадиями — 33 человека. На биопсийном материале кожи проведено

иммуногистохимическое исследование с использованием антител к *GATA3*.

Результаты и обсуждение. Группу с пятнистой стадией грибовидного микоза составили пациенты с медианой возраста 59 лет (возрастной диапазон 28–73 года), соотношение мужчин и женщин 1:1,25. Длительность заболевания составила от 1 месяца до 50 лет, медиана — 72 месяца. Медиана возраста второй группы пациентов составила 59 лет, возрастной диапазон 19–81 год. Соотношение мужчин и женщин 1,75:1. По результатам иммуногистохимического исследования с антителами к *GATA3* у пациентов с пятнистой стадией количество *GATA3*-положительных клеток менее 40% наблюдалось у 27,8% у пациентов, количество *GATA3*-положительных клеток в диапазоне от 40% до 70% — у 50,0%, количество *GATA3*-положительных клеток $\geq 70\%$ — у 22,2% пациентов. В группе пациентов с объединенной стадией (бляшечной и опухолевой) количество *GATA3*-положительных клеток менее 40% отмечалось у 12,2% у пациентов, количество *GATA3*-положительных клеток в диапазоне от 40% до 70% — у 39,4%, количество *GATA3*-положительных клеток $\geq 70\%$ — у 48,4% пациентов. При сравнении исследуемых групп обнаружены статистически достоверные значения по количеству *GATA3*-положительных клеток ($p=0,05$).

Заключение. Различия в экспрессии *GATA3* в клетках лимфоидного инфильтрата грибовидного микоза может свидетельствовать о смене иммунофенотипа при прогрессии заболевания (Th1 в Th2).

Шестопалов Г. И.¹, Евстратов Д. А.², Мякова Н. В.²

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С ЛИМФОМой ХОДЖКИНА ПО ПРОТОКОЛУ EuroNet-PHL-C1

¹РДКБ филиал ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, ²НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

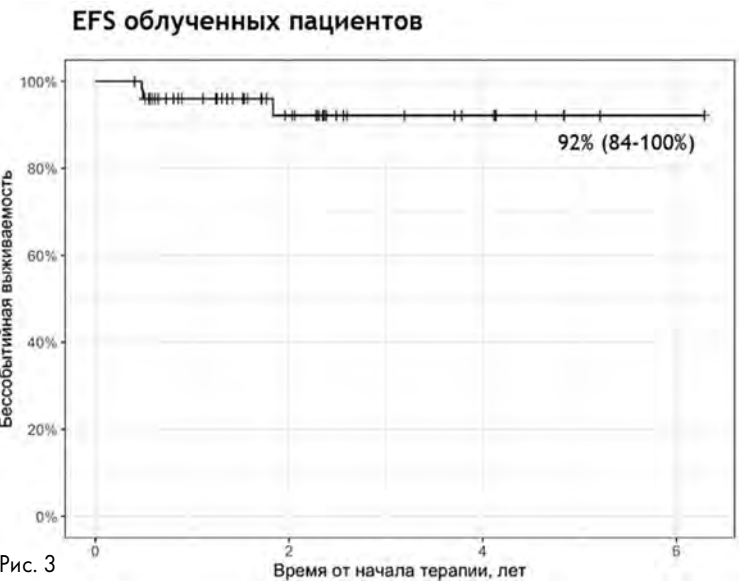
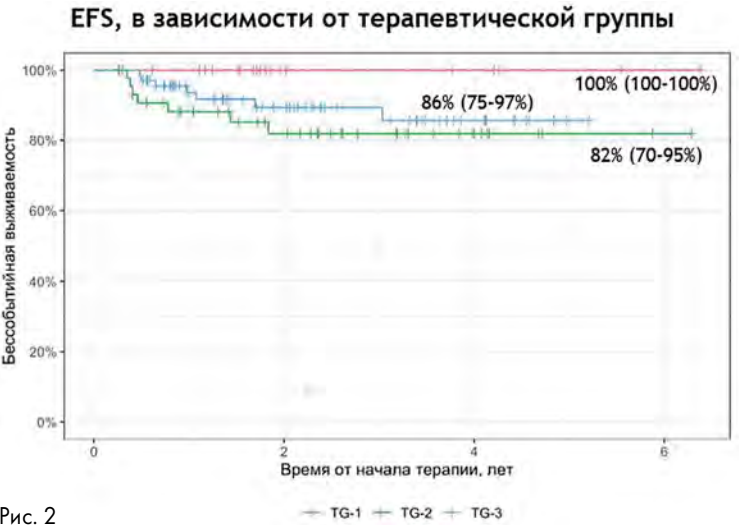
Введение. Доля пациентов детского и подросткового возраста с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) среди всех случаев лимфопролиферативных заболеваний у детей составляет около 35%. В Российской Федерации (РФ) лечение детей и подростков с кЛХ в течение последних двух десятилетий проводилось на базе протоколов немецкой педиатрической онкологической группы DAL-GPOH-ND, а в течение последних 8 лет согласно протоколу EuroNet-PHL-C1.

Принципиальным моментом протокола стала интеграция метода ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в качестве инициального обследования и промежуточной оценки метаболического ответа после 2-х индукционных блоков ПХТ. Это позволило значительно снизить число пациентов промежуточной и высокой групп риска, которым было показано проведение лучевой терапии (на 49% пациентов из TG-II и на 35% из TG-III согласно данным международной группы EuroNet на 2022 год), являющейся

основным фактором отсроченной токсичности и снижения долгосрочной общей выживаемости. До настоящего времени в РФ не проводилось анализа результатов терапии настоящего протокола.

Цель работы. Показать результаты терапии пациентов детского и подросткового возраста с классической лимфомой Ходжкина по протоколу EuroNet-PHL-C1 в РФ.

Материалы и методы. В работе представлены результаты терапии 137 пациентов детского и подросткового возраста с классической лимфомой Ходжкина по протоколу EuroNet — PHL-C1, проведенной в условиях центра имени Дмитрия Рогачева (г. Москва), Российской детской клинической больницы (г. Москва), а также ряда региональных клиник РФ.



Результаты и обсуждение. В ходе анализа 137 пациентов, которые получили терапию по протоколу EuroNet-PHL-C1, получены следующие результаты: 20 пациентов (15%) получили терапию по TG-I; 45 (33%) по TG-II; 72 (53%) по TG-III. На основании оценки промежуточного ответа у 83 пациентов (59,1%) наблюдался адекватный ответ на терапию, у 35 пациентов (25,5%) — неадекватный; у 19 пациентов (15,4%) оценка ответа была невозможна ввиду отсутствия данных о локальном статусе опухоли после 2-х индукционных блоков. Всего лучевую терапию получил 52 пациента (38%), из них 3-е пациентов имели

Таблица 1. Терапия у 24 пациенток с ХМЛ, впервые выявленным во время беременности

Количество пациентов — 137 человек	
Возраст на момент начала терапии — 14,5 (11,8, 16,1)	
Пол	
Мужской	78 (57%)
Женский	59 (43%)
Гистологический вариант	
Нодулярный склероз	111 (81%)
Смешанно-клеточный вариант	12 (8,8%)
NOS	7 (5,1%)
Лимфоидное преобладание	6 (4,4%)
Лимфоидное истощение	1 (0,7%)
Стадия заболевания по Ann-Arbor/Cotswold	
I	5 (3,7%)
II	53 (39%)
III	40 (29%)
IV	38 (28%)
В-симптомы	
Да	65 (48%)
Нет	70 (52%)
Е-поражение	
Да	23 (17%)
Нет	113 (83%)
Bulky-поражение	42 (30,6%)
Объем bulky-поражения	328 (242, 679)
СОЭ более 30 мм/час	У 60 пациентов (43,7%) с медианой 42 (24, 62)
Поражение костного мозга по данным трепанобиопсии	
Да	4 (2,9)
Нет	91 (66,4%)
Поражение костного мозга по данным ПЭТ/КТ	
Да	22 (16%)
Нет	96 (70%)
Неизвестно	19 (14%)
Терапевтическая группа	
TG-I	20 (14%)
TG-II	45 (33%)
TG-III	72 (53%)
Ответ по ПЭТ/КТ	
-	95 (69,3%)
+	32 (23,3%)
Неизвестен	10 (7,4%)
Общий ответ	
Адекватный	81 (59,1%)
Неадекватный	35 (25,5%)
Неизвестен	21 (15,4%)
Анатомический ответ	
Локальная полная ремиссия	28 (29%)
Локальная полная ремиссия неподтвержденная	31 (33%)
Локальная частичная ремиссия	32 (34%)
Локальное отсутствие изменений	4 (4,2%)
Локальная прогрессия	0
Неизвестно	42
Лучевая терапия	
Проведена	52 (38%)
Не проведена	85 (62%)
Прогрессия/рецидив	
Без события	123 (90%)
Событие	14 (10%)
Исход	
Жив	136 (99,4%)
Потерян из-под наблюдения	1 (0,6%)

рецидив основного заболевания (2-е пациентов в первые 6 месяцев от проведения лучевой терапии и один пациент спустя 12 месяцев). 85 пациентов (62%) не получили лучевую терапию, из них рецидив основного заболевания имело 7 человек (преимущественно в первые 6 месяцев от окончания ЛТ). Таким образом, EFS для пациентов, которые получили ЛТ, составила 92% в сравнении с 87% в когорте пациентов, не получивших ЛТ. EFS в TG-I составила 100%, в TG-II 82%, в TG-III 86% при медиане времени наблюдения в 2,2 года.

Шнайдер А. А., Алексеенко Д. И., Капорская Т. С., Ребриков А. Н., Петрова Л. М., Лыскова В. А., Лавшук А. М., Пилявин Л. Я., Хороших О. В., Киселёва Н. В.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕЖИМА МОБИЛИЗАЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЫСОКОДОЗНОГО ЦИКЛОФОСФАМИДА

ГБУЗ ИОКБ

Введение. Одним из методов терапии множественной миеломы (ММ) в Иркутской области «Знак Почета» областной клинической больницы является трансплантация аутологичных стволовых клеток крови. При проведении режима мобилизации кроветворения с использованием высокодозного циклофосфамида рекомендовано использование колониестимулирующих факторов (КСФ) короткого или длительного действия.

Цель работы. Ретроспективный анализ использования ленограстима и эмпэгфилграстима у 68 пациентов.

Материалы и методы. Было проанализировано 2 группы пациентов численностью по 34 каждая. 1 группа во время стимуляции кроветворения получала ленограстим в дозе 10 мкг/кг в сутки, 2 — эмпэгфилграстим 12 мг однократно. Каждая группа состояла из 14 мужчин (41%) и 20 женщин (51%). Медиана возраста в 1 группе — 60 лет, во 2 — 59 лет. В качестве индукционной терапии (ИТ) большая часть пациентов (85 и 79%) получили от 3 до 5 бортезомиб-содержащих курсов (VCD), 13 пациентам (15% и 21%) проведена химиотерапия с использованием Леналидомида и Даратумумаба. При оценке ответа на ИТ перед ауто-ТГСК получены результаты: в 1 группе — стабилизация заболевания (СЗ) — 7 пациентов (21%), частичный ответ (ЧО) — 18 (53%), очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — 4 (12%),

Заключение. Полученные в ходе настоящего анализа данные, в целом, соответствуют, международным, продемонстрированным в литературе в 2022 году. Отмечается некоторое снижение EFS в когорте пациентов, получивших терапию согласно TG-II, однако оно носит статистически незначимый характер. Несомненно, в будущем, потребуется более детальный анализ факторов, которые способствуют развитию рефрактерности к терапии либо последующему развитию рецидива у таких пациентов.

полный ответ (ПО) — 5 (14%). Во 2 группе — СЗ — 1 пациент (3%), ЧО — 14 (41%), ОХЧО — 7 (21%), ПО — 12 (53%). Все пациенты перед использованием колониестимулирующих факторов получили высокодозный Циклофосфамид (4 г/м²).

Результаты и обсуждение. При использовании ленограстима медиана выхода CD34⁺ клеток в периферический кровоток составила 7 дней, при использовании эмпэгфилграстима — 8. В 1 группе за 1 сеанс афереза было собрано достаточное количество ПСКК у 82% пациентов ($n=28$), 18% ($n=6$) потребовалось 2 сеанса. Во 2 группе всем пациентам проведен 1 сеанс афереза. В 1 группе клеточность материала составила от 2 до $13,9 \times 10^6$ /кг CD34⁺ клеток, во 2 — от 2 до 24×10^6 /кг CD34⁺ клеток. Наибольшее время выхода CD34⁺ клеток в периферический кровоток наблюдалось у пациентов со стабилизацией заболевания. В качестве режима кондиционирования использовались высокие дозы Мелфалана (140 — 200 мг/м²). Период миелодепрессии составил: в группе 1 — от 8 до 17 дней (медиана 11 дней), во 2 — от 10 до 16 дней (медиана 12 дней).

Заключение. Проведенный анализ показал, что не смотря на наиболее предпочтительный выбор колониестимулирующих факторов короткого действия при проведении мобилизации кроветворения, использование эмпэгфилграстима возможно в качестве альтернативы.

Шнайдер А. А., Капорская Т. С., Ребриков А. Н., Петрова Л. М., Лыскова В. А., Малюшкина Е. С., Романова Е. В., Кустанович М. А., Кузема Е. С., Грекина М. И., Лужнова Н. Н., Киселёв И. В., Алексеенко Д. И., Новопашина Н. Н., Лавшук А. М., Пилявин Л. Я., Мишарина Н. П., Хороших О. В., Киселёва Н. В., Дудин П. Е.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ В ГБУЗ «ИРКУТСКАЯ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА» С 2016 ПО 2023 г.

ГБУЗ ИОКБ

Введение. В Иркутской области с каждым годом повышается заболеваемость множественной миеломой. Ежегодно в Иркутской областной больнице (ИОКБ) от 80 до 100 пациентов получают специфическую терапию. Части больных проводится трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Цель работы. Проанализировать результаты проведенных ауто-ТГСК при множественной миеломе (ММ) на базе гематологического отделения ГБУЗ ИОКБ.

Материалы и методы. За период с 2016 по 2023 год проведено 115 ауто-ТГСК, из них 47 мужчин и 68 женщин. Медиана возраста на момент установления диагноза — 59 лет. В качестве индукционной терапии (ИТ) 102 пациентов (89%) получили от 3 до 9 бортезомиб-содержащих курсов (VCD), 13 пациентам (11%) проведена химиотерапия с использованием Леналидомида и Даратумумаба. При оценке ответа на ИТ перед ауто-ТГСК получены результаты: стабилизация заболевания (СЗ) — 17 пациентов (15%), частичный ответ (ЧО) — 46 (40%), очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — 22 (19%), полный ответ (ПО) — 27 (26%). Режим мобилизации кроветворения с использованием высокодозного Циклофосфамида (4 г/м²) и колониестимулирующего фактора (G-CSF) получили 111 пациентов (96%). В связи с проведением заместительной почечной терапии, на стабильном кроветворении забор периферических стволовых клеток крови (ПСКК) осуществлялся у 4 пациентов (4%). За 1 сеанс афереза было собрано достаточное количество ПСКК у 71% пациентов

($n=82$), 29% ($n=33$) потребовалось 2 и более сеансов. В качестве режима кондиционирования использовались высокие дозы Мелфалана (140–200 мг/м²). Ранняя посттрансплантационная летальность составила 2% (2 пациента). При оценке ответа на терапию через 2 месяца после ауто-ТГСК получены результаты: СЗ — 4 пациента (3%), ЧО — 32 (28%), ОХЧО — 18 (16%), ПО — 45 (39%), ПЗ — 3 (2%), были из-под наблюдения — 5 (4%), менее 2 месяцев после ауто-ТГСК прошло у 6 (5%). Всем пациентам после ауто-ТГСК назначена поддерживающая терапия леналидомид-содержащими курсами.

Результаты и обсуждение. Наибольшее количество пациентов входило в возрастную группу 61–70 лет ($n=53$ (46%)), самому молодому пациенту на момент установления диагноза было 30 лет. На момент проведения анализа результатов трансплантации получены результаты: 51 пациент (45%) имеет ПО, 10 (9%) — ОХЧО, 3 (3%) — СЗ, 12 (11%) — ЧО, 5 (4%) — ПЗ. Из-под наблюдения выбыли 19 (16%) пациентов. Летальный исход зарегистрирован у 13 пациентов (12%), из них от прогрессии заболевания — 6, от новой коронавирусной инфекции — 7. Период наблюдения от 1 до 59 месяцев (медиана — 22 месяца). Среднее время до прогрессирования — 18 месяцев.

Заключение. Ежегодно увеличивается количество выполненных ауто-ТГСК в гематологическом отделении Иркутской ОКБ. Внедрение высокотехнологичных методов лечения позволяет увеличить беспрогрессивную и общую выживаемость пациентов с ММ в регионе.

Шналиева Н. А., Кабанов П. С., Кулемина О. В., Точеная Е. Н., Сиordia Н. Т., Лазорко Н. С., Сбитякова Е. И., Иванов В. В.,
Дышлюк М. М., Васильева Е. Ю., Ломаиа Е. Г.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ МИОКАРДИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ (МП) У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ (ХМЛ) НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ (ИТК)

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ

Введение. Биомаркеры МП (NT-proBNP и стимулирующий фактор роста (ST2) используются для диагностики и прогнозирования течения острой (ОСН) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Возможности использования NT-proBNP как маркера МП лимитированы у пациентов с анемией, как и при заболеваниях почек, легких.

Цель работы. Изучение прогностической значимости лабораторных маркеров МП у пациентов с ХМЛ на терапии ИТК.

Материалы и методы. В исследование включено 48 пациентов в хронической фазе ХМЛ, с рефрактерностью к 1–3 ИТК, без ХСН и болезней почек в анамнезе (мужчины — 50%; медиана возраста — 46 лет). Средняя длительность приема ИТК — 86 мес. Всем больным при смене ИТК была выполнена эхокардиография (эхоКГ), исследованы клинический анализ крови и уровень NT-proBNP; ST2 был определен у 28 (58%) пациентов. Спустя 3 месяца после смены ИТК всем больным были повторно исследованы NT-proBNP и гемограмма; у 30 пациентов (63%) была проведена эхоКГ, у 16 (33%) исследован ST2.

Результаты и обсуждение. Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <50% отмечено у 1 пациента. Повышение NT-proBNP (>300 пг/мл) зарегистрировано у 9/48 (19%) больных (медиана 713,2 пг/мл). В группе пациентов с высоким и нормальным уровнем NT-proBNP средний уровень лейкоцитов составил $38,8 \times 10^9/\text{л}$ и $20,1 \times 10^9/\text{л}$, средний уровень гемоглобина был 102,1 г/л и 120,1 г/л, соответственно. У 44% и 56% пациентов с повышением и у 15 и 36% — с нормальным NT-proBNP, соответственно, были анемия ≥ 2 ст. и лейкоцитоз. Спустя 3 месяца после смены ИТК медиана NT-proBNP

в группе с исходно высоким уровнем составила 179,2 пг/мл. Нормализация уровня NT-proBNP достигнута у 7/9 (78%) пациентов. У всех пациентов с элевацией NT-proBNP через 3 мес. были достигнуты полный гематологический ответ (ПГО) и разрешение анемии до ≤ 1 ст. За все время наблюдения повышенный уровень NT-proBNP сохранялся у пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) (персистировавшей) и исходно низкой ФВЛЖ (через 24 мес отмечено снижение ФВЛЖ до 40%). Элевация ST2 (>35 мг/л) была у 5/48 (10%) пациентов (медиана — 39,3 мг/л). Средний уровень лейкоцитов и гемоглобина в данной группе составили $15,1 \times 10^9/\text{л}$ и 123,4 г/л, соответственно. Одновременно NT-proBNP и ST2 были увеличены у 1 пациента. У 3/5 (60%) с повышенным ST2 был лейкоцитоз. Через 3 месяца после смены ИТК уровень ST2 оставался повышенным 3/3 обследованных пациентов (медиана — 41 мг/л). Достижение ПГО и разрешение анемии до ≤ 1 ст. отмечены у всех больных. Среди пациентов с исходно высоким ST2 впоследствии 1 пациент скончался от ТЭЛА, а у 1 пациента развилась нестабильная стенокардия. У 1 пациента с исходно нормальным ST2 его повышение отмечено через 21 мес., через 4 мес. с ним произошла внезапная сердечная смерть. У 3-х пациентов при медиане наблюдения 24 месяца не произошло сердечно-сосудистых осложнений. У 1 пациента с ЛГ и повышенным NT-proBNP ST2 был и оставался в пределах нормы спустя 3 месяца.

Заключение. Представляется, что NT-proBNP отражает активность ХМЛ и не может быть использован изолированно как маркер МП у данных пациентов. Вероятно, ST2 может быть более специфичным маркером МП у пациентов ХМЛ.

Шпирко В. О.¹, Тумян Г. С.¹, Назаренко Т. А.², Мартиросян Я. О.², Петрова Г. Д.¹, Никифорова Н. М.¹, Ефиркина А. Ю.¹, Монин И. С.¹

ВОЗМОЖНОСТИ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА И ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

¹НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ²НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Введение. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) и первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ), в отличие от большинства лимфопролиферативных заболеваний взрослых, чаще всего встречаются в молодом возрасте (медиана 30 лет). Именно для этой категории больных наиболее остро поднимается вопрос сохранения репродуктивного потенциала на фоне противоопухолевого лечения. К настоящему времени нет четких критериев, способных прогнозировать сохранность овариального резерва после проведения интенсивной химиотерапии. В контексте сохранения репродуктивной функции в рутинной практике чаще всего обсуждаются аналоги гонадотропин-рилизинг гормона и оральные контрацептивы. Однако, в современном понимании, эти препараты могут применяться для предохранения от беременности и сокращения объема меноррагии в период индуцированной тромбоцитопении, но не являются альтернативой процедурам вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель работы. Определение оптимальной программы сохранения фертильности перед началом интенсивных режимов лекарственной терапии распространенных стадий кЛХ и ПМВКЛ.

Материалы и методы. Современный подход к сохранению репродуктивной функции включает криоконсервацию биологического материала до начала противоопухолевого лечения. Для оценки возможности проведения этой процедуры необходимо оценить возраст пациентки, наличие сопутствующих заболеваний, акушерско-гинекологический анамнез. Всем пациенткам на амбулаторном этапе до начала противоопухолевого лечения выполняется ультразвуковое исследование органов малого таза для подсчета количества

антральных фолликулов, оценивается уровень фолликулостимулирующего и антимюллера гормонов крови. Наиболее часто применяется криоконсервация ооцитов и эмбрионов. Под наблюдением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России находятся 22 больных с кЛХ и ПМВКЛ, которым проводилась овариальная стимуляция с последующей криоконсервацией полученных ооцитов и/или эмбрионов.

Результаты и обсуждение. Процедура криоконсервации выполнена 14 пациенткам с распространенными стадиями кЛХ в возрасте от 18 до 37 лет. У 8 (57%) больных заболевание выявлено впервые, 5 женщин после криоконсервации репродуктивного материала получили несколько линий противоопухолевой химиотерапии, включая высокодозную химиотерапию с трансплантацией ГСК (ВДХТ с ауто-ТГСК). Количество полученных ооцитов колебалось от 3 до 31 (в среднем 12), у 1 больной процедура признана неудачной, 2 — находится в процессе овариальной стимуляции. При ПМВКЛ успешная криоконсервация репродуктивного материала выполнена у 5 пациенток. В последующем ВДХТ с ауто-ТГСК проведена одной из них. Неэффективный сбор зафиксирован у одной пациентки 38 лет, ранее получившей 6 курсов R-DA-EPOCH с двумя ступенями эскалации дозы циклофосфана, этопозиды и доксорубина.

Заключение. Процедуры вспомогательных репродуктивных технологий продолжают совершенствоваться и становятся более безопасными. Перед началом интенсивной химиотерапии необходимо информировать пациенток о рисках противоопухолевого лечения и современных возможностях сохранения фертильности.

Шпирко В. О.¹, Семенова А. А.¹, Тумян Г. С.², Аракелян А. В.³, Ибрагимов А. М.¹, Ключагина Ю. И.¹, Кошкина У. Г.¹, Рамазанова С. Ф.¹,
Тупицына Д. Н.¹, Петрова Г. Д.¹, Никифорова Н. М.¹, Ефиркина А. Ю.¹, Монин И. С.¹

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОЛГОЛИМАБА, РОССИЙСКОГО ОРИГИНАЛЬНОГО ИНГИБИТОРА PD-1, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

¹НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ²НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ФГБОУ РМАНПО, кафедра онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого, ³ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Введение. Последние десятилетия знаменуют большой прогресс в лечении классической лимфомы Ходжкина (кЛХ), которая признается потенциально излечимой примерно у 80–85% больных. Стандартным подходом для рецидивов и рефрактерного течения кЛХ является высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных ГСК (ауто-ТГСК), эффективность которой в целом остается невысокой. Частота полных ремиссий после режимов второй линии (DHAP, ICE) не превышает 30–40%. Применение ингибиторов PD-1 (Ниволумаб, Пембролизумаб) в монорежиме или в комбинации с химиотерапией позволило значительно улучшить противоопухолевый ответ без существенного ухудшения общего профиля токсичности. Пролголимаб является новым российским оригинальным препаратом, который специфически связывает рецептор PD-1 и блокирует его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2. Препарат зарегистрирован для лечения неоперабельной или метастатической меланомы и в настоящее время интенсивно изучается и при других злокачественных новообразованиях.

Цель работы. Анализ эффективности и безопасности пролголимаба в монорежиме и в комбинации с химиотерапией DHAP, оценка возможности мобилизации и сбора СКПК после данного протокола с целью последующей ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Пролголимаб в комбинации с химиотерапией по схеме DHAP применялся у 9 пациентов (2 мужчин и 7 женщин) с рефрактерным течением ($n=5$) и рецидивом ($n=4$)

кЛХ. Средний возраст больных 29 лет (диапазон 22–39 лет). В качестве терапии первой линии пациенты получили следующие режимы: ABVD (3), BEACOPP-14 (1), EACODD-14 (3), eBEACOPP (2). Лучевая терапия была проведена 4 пациентам. Средняя продолжительность ответа на первую линию терапии составила 29 месяцев (диапазон 12–47 месяцев).

Результаты и обсуждение. Все 9 пациентов получили 2 введения Пролголимаба в монорежиме и 2–3 цикла комбинированной терапии (Пролголимаб-DHAP), после чего была выполнена промежуточная оценка эффекта по ПЭТ/КТ. Частота общего ответа составила 89% (7 ПР, 1 ЧР). Один пациент в связи с недостаточным эффектом был снят с протокола. Далее 6 пациентам выполнена успешная химиомобилизация этопозидом в дозе 375 мг/м²/сутки в дни 1,2 и собрано достаточное количество СКПК (медиана CD34⁺ 4,18×10⁶/кг). При использовании комбинации Пролголимаб+DHAP у двоих пациентов отмечалось изолированное повышение печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) до 2–3 норм. Никому не потребовалось прекращение лечения по причине нежелательных явлений. 5 пациентам была проведена ВДХТ (BEAM/CEAM) с последующей ауто-ТГСК. Медиана длительности ответа 6 месяцев (диапазон 3–10 месяцев). 1 пациентка завершила этап консолидации (8 введений Пролголимаба в монорежиме) после ауто-ТГСК.

Заключение. Режим Пролголимаб+DHAP демонстрирует высокую непосредственную эффективность, не снижает возможность мобилизации и сбора СКПК и обладает низким профилем токсичности.

Штыркова С. В.¹, Ходжаев Г. Г.¹, Гурьянова М. А.¹, Грибанова Е. О.¹, Мудров А. А.², Данишян К. И.¹

ЛИКВИДАЦИЯ РЕКТОВАГИНАЛЬНОГО СВИЩА РАЩЕПЛЕННЫМ ВЛАГАЛИЩНО-ПРЯМОКИШЕЧНЫМ ЛОСКУТОМ У ПАЦИЕНТКИ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России

Введение. Прямокишечные, в т. ч. ректовагинальные, свищи (РВС) являются источником инфекции у пациентов с гемобластомами. Хирургическое лечение РВС характеризуется технической сложностью и высокой частотой рецидивов, вероятность которых возрастает в период проведения химиотерапии (ХТ) и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Учитывая возможные рецидивы следует использовать варианты оперативного лечения, не ухудшающие состояние пациентки в случае неудачи. Ликвидация РВС расщепленным влагалищно-прямокишечным лоскутом (РВПЛ) является одним из малоинвазивных методов, который удовлетворяет требованиям данной концепции, так как обеспечивает сохранность функции анального сфинктера, не предусматривает иссечения свищевого отверстия и, следовательно, увеличения дефекта стенки кишки.

Цель работы. Продемонстрировать на клиническом примере эффективность метода РВПЛ в лечении РВС у пациентки с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ).

Материалы и методы. Способ ликвидации РВС с помощью РВПЛ, заключается в одномоментной мобилизации стенок прямой кишки и влагалища из комбинированного (трансвагинального и трансректального) доступа и пластике дефекта ректовагинальной перегородки послойно всеми структурами расщепленной перегородки — стенками прямой кишки и влагалища.

Результаты и обсуждение. Клинический случай. Пациентка Х. 56 лет была госпитализирована в НМИЦ гематологии 02.06.2022 с диагнозом ОМЛ, протекающего с мутацией FLT3 ITD. В дебюте заболевания на фоне анемии, тромбоцитопении, опухолевого агранулоцитоза отмечено развитие пельвиоректального абсцесса, РВС. Было выполнено дренирование пельвиоректального абсцесса и сигмостомия. Индукционный курс ХТ (децитабин 32 мг/сутки, венетоклакс 400 мг/сутки) начат в раннем послеоперационном периоде. 06.07.22 была достигнута МОБ-негативная ремиссия заболевания. Далее проводилась ХТ малыми дозами цитарабина. Пациентка предъявляла жалобы на отхождение газов через половые пути, при осмотре сохранялся высокий РВС. Ликвидация РВС методом РВПЛ была выполнена 10.11.2022. Отмечен низкий уровень болевого синдрома в послеоперационном периоде. Через 6 месяцев (11.05.2023) после операции, в качестве следующего этапа лечения ОМЛ выполнена алло ТГСК. При контрольных осмотрах через 1,3 и 6 месяцев после алло ТГСК ректовагинальная перегородка герметична, пластика состоятельна, функция сфинктера удовлетворительная.

Заключение. Применение пластики РВПЛ является эффективным методом лечения РВС и возможным вариантом хирургической коррекции этого заболевания в период ХТ.

Шутов С. А., Данишян К. И., Коваленко А. В., Новиков В. А., Зозуля Н. И., Горгидзе Л. А., Глебова А. И., Яковлева Е. В.

ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ ОПЕРАЦИИ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ «НЕФАКТОРНОЙ» ТЕРАПИИ ПРИ ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМЕ ГЕМОФИЛИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Наличие ингибиторов осложняет течение заболевания у 15–32% больных гемофилией. Любое оперативное вмешательство

у пациентов этой группы сопряжено с высоким риском развития тяжелых геморрагических осложнений, что требует обеспечения

надежного гемостаза и четкого лабораторного контроля эффективности проведения гемостатической терапии. Для правильного определения схемы гемостатической терапии пациентам, получающим «нефакторные» препараты, необходимо ориентироваться, в числе прочего, на возможный риск неконтролируемого послеоперационного кровотечения.

Цель работы. показать вариант верной схемы гемостатической терапии больным гемофилией, получающим «нефакторное» лечение, в зависимости от возможного риска послеоперационного кровотечения.

Материалы и методы. Представлен опыт лечения пациента Р., 68 лет. Диагноз: гемофилия А, легкая форма (до 2014 г.). В 2014 г. была выявлена папиллярная уротелиальная карцинома мочевого пузыря. Одновременно было зафиксировано появление ингибитора к FVIII. С целью профилактики специфических геморрагических проявлений гемофилии пациенту была назначена «нефакторная» терапия препаратом эмицизумаб (гемлибра). В период 2014–2023 гг. была проведена курс химиотерапии и три трансуретральные резекции опухолевых очагов слизистой мочевого пузыря. В 2023 г. был отмечен рецидив в виде тотального поражения слизистой мочевого пузыря. Было выполнено радикальное хирургическое лечение — операция Бриккера. Гемостатическая терапия интраоперационно и первые две недели послеоперационного периода проводилась гFVIIa по стандартной схеме — 100 мкг/кг каждые 2 часа первые трое суток с последующим удлинением интервала введения на 2 часа каждые сутки.

Лабораторный контроль гемостаза осуществлялся хромогенным методом. Ингибитор после операции не был выявлен.

Результаты и обсуждение. При назначении гемостатической терапии больным гемофилией необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого конкретного пациента (коморбидную патологию, воздействие лекарственных препаратов), в том числе потенциальный риск послеоперационного кровотечения. В представленном наблюдении была назначена стандартная схема гемостатической терапии, учитывая весьма значительный объем радикального хирургического вмешательства, под контролем хромогенного метода исследования гемостаза. Кроме того, стоит обратить внимание на отсутствие ингибитора в послеоперационном периоде. Учитывая появление ингибитора одновременно с выявлением опухоли, можно предположить паранеопластический характер ингибитора, и его отсутствие после радикальной операции видится закономерным.

Заключение. Выбранная тактика назначения стандартной схемы гемостатической терапии под контролем хромогенного метода анализа гемостаза в периоперационном периоде больному с ингибиторной формой гемофилии, получающему лечение препаратом эмицизумаб, при выполнении операции с высоким риском послеоперационного кровотечения показала свою эффективность и безопасность. Не было зафиксировано геморрагических и тромботических осложнений. Требуется дальнейшего наблюдения и изучения влияния опухолевого процесса на появление ингибитора при гемофилии.

Шутов С. А., Данишян К. И., Новиков В. А., Зозуля Н. И., Коваленко А. В., Шинкевич Д. С., Протасов М. Ю., Шутова Н. А.,
Глебова А. И., Горгидзе Л. А., Зоренко В. Ю.

ОСОБЕННОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ БОЛЬНЫМ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А И ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ, ПОЛУЧАЮЩИМ ПРЕПАРАТ ЭМИЦИЗУМАБ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Возможность эффективно повышать коагуляционный потенциал крови, применяя современные гемостатические препараты, значительно снижает риск, связанный с хирургическим вмешательством у больных гемофилией. Тем не менее, послеоперационные осложнения геморрагического или тромботического характера фиксируются почти у половины прооперированных пациентов.

Цель работы. определить особенности проведения гемостатической терапии и лабораторного контроля в периоперационном периоде у больных тяжелой и ингибиторной формами гемофилией А при профилактическом лечении миметиком FVIII.

Материалы и методы. Было выполнено 10 хирургических вмешательств больным тяжелой и ингибиторной формами гемофилией А. Все больные с целью профилактики специфических геморрагических проявлений гемофилии получали моноклональный антителный препарат «нефакторной» терапии гемофилии — Эмицизумаб. С высоким риском послеоперационного кровотечения было выполнено 6 операций (операция Бриккера, герниопластика обширной рецидивной вентральной грыжи, лапароскопическая герниопластика паховой грыжи, три трансуретральные резекции мочевого пузыря). С низким риском послеоперационного кровотечения было выполнено 4 операции (вскрытие абсцесса, экстракция зуба, установка ЦВК, проводниковая блокада). Пациенты с низким риском не получали дополнительной гемостатической терапии. Послеоперационное кровотечение было зафиксировано в 2 случаях, купировано однократным введением гемостатического препарата. Лабораторный анализ

гемостаза выполняли исключительно хромогенным методом исследования.

Результаты и обсуждение. Дополнительная гемостатическая терапия либо не проводилась, либо проводилась в редуцированном режиме. Кровотечения в послеоперационном периоде были купированы однократным введением гемостатического препарата. Тромбозов не было. Профилактическое введение эмицизумаба создает некий буфер системы гемостаза, вполне определенную и устойчивую нижнюю границу коагуляционного потенциала. Исключается риск возникновения неконтролируемого массивного кровотечения по причине дефекта системы гемостаза. При этом не увеличивается риск тромбообразования, поскольку FVIII, имея большую по сравнению с эмицизумабом аффинность, вытесняет эмицизумаб из каскада свертывания, что не приводит к суммированию общего коагуляционного потенциала.

Заключение. Возможно безопасно выполнять хирургическое вмешательство пациентам, получающим с профилактической целью терапию эмицизумабом, без отмены препарата. Эмицизумаб в монотерапии может обеспечить адекватный гемостаз при хирургических вмешательствах, сопряженных с низким риском неконтролируемого послеоперационного кровотечения. Выполнение хирургических вмешательств, сопряженных с высоким риском послеоперационного кровотечения, на фоне профилактического введения эмицизумаба более благоприятно, поскольку стабильная концентрация данного препарата обеспечивает предсказуемый и адекватный гемостаз, что снижает риск неконтролируемого кровотечения и тромботических осложнений.

Щекина А. Е., Дроков М. Ю., Галстян Г. М.

УМЕНЬШЕНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ПОСТУПЛЕНИЯ В ОРИТ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ АЛЛО-ТГСК: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗА 2018–2023 гг.

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Больные после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) имеют высокую вероятность госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по причине развития жизнеугрожающих осложнений. Для уменьшения развития посттрансплантационных

осложнений разрабатываются новые технологии выполнения алло-ТГСК, в частности внедряются новые режимы профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Цель работы. Сравнить вероятность поступления в ОРИТ больных, которым была выполнена алло-ТГСК в 2018–2020 и 2021–2023 гг.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании были проанализированы больные онкогематологическими заболеваниями, которым в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была выполнена алло-ТГСК за 6 лет с 2018 г. Больные были разделены на две группы: алло-ТГСК выполнена в 2018–2020 и 2021–2023 гг. Учитывали демографические показатели, вид донора, режим профилактики РТПХ. Определяли вероятность госпитализации в ОРИТ. Для анализа таблицы сопряженности использован критерий χ^2 , точный тест Фишера. Для оценки вероятности поступления в ОРИТ был использован метод Каплана — Мейера, для сравнения кривых применялся лог-ранк тест. Порог статистической значимости p был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение. За первый трехлетний временной интервал алло-ТГСК была выполнена 236 больным, за второй — 306 больным. Результаты сравнения двух групп представлены в таблице 1. Группы не различались между собой по демографическим показателям и типу донора. В период с 2018 по 2020 г. для профилактики РТПХ чаще применяли режимы, содержащие антилимфоцитарный глобулин (42,4%) и TCR- $\alpha\beta$ деpleцию (20,3%), чем за последующий период, 0,3% и 2,6%, соответственно ($p < 0,001$). В период с 2021 по 2023 г. основным методом профилактики РТПХ явился режим на основе платформы с посттрансплантационным циклофосфамидом (ПТ-ЦФ) в суточной дозе 50 мг/кг (64,7%). В этом периоде впервые было внедрено расширенное применение иммуносупрессии ПТ-ЦФ в суточной дозе 25 мг/кг (18,3%). Вероятность поступления в ОРИТ в 2018–2020 гг. составила 30,1%, в 2021–2023 гг. — 18,4% ($p = 0,001$) (рис.).

Заключение. За последние 3 года отмечено уменьшение вероятности поступления в ОРИТ больных, перенесших алло-ТГСК. Это может быть связано не только с улучшением сопроводительной терапии, но и с изменением тактики проведения алло-ТГСК. Более эффективная профилактика РТПХ при применении иммуносупрессии ПТ-ЦФ уменьшает риск возникновения тяжелых осложнений, связанных с РТПХ, в том числе инфекционных. Внедрение режимов с низкими дозами ПТ-ЦФ позволяет дополнительно снизить токсичность терапии. В совокупности это приводит к уменьшению вероятности развития жизнеугрожающих осложнений, требующих проведения интенсивной терапии.

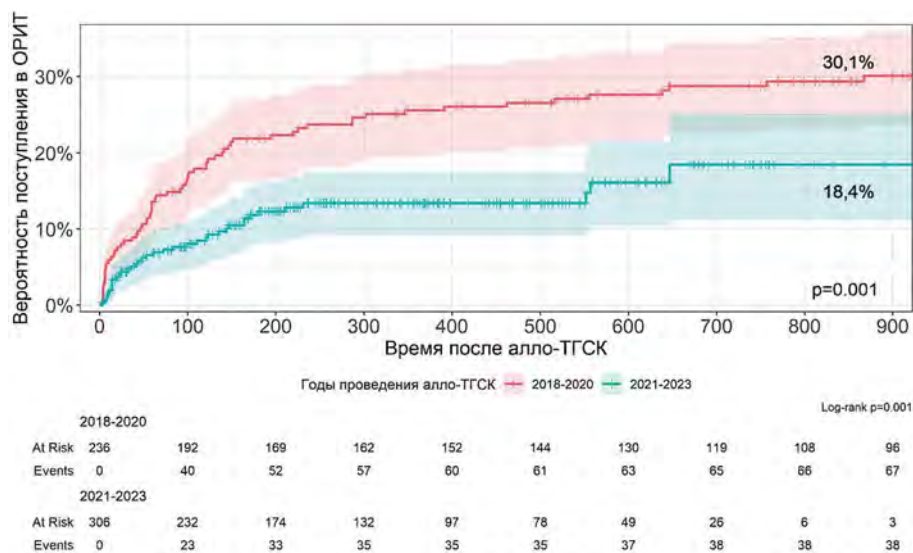


Рис.

Таблица. Клиническая характеристика больных

Характеристика	2018–2020 n=236	2021–2023 n=306	p-значение ¹
Пол, n (%)			0,45
женский	117 (49,6)	159 (51,9)	
мужской	119 (50,4)	147 (48,1)	
Возраст, медиана (МКИ)	36 (27–46)	37 (28 – 46)	0,18
Вид донора, n (%)			0,06
родственный совместимый	66 (28,0)	86 (28,1)	
неродственный совместимый	46 (19,5)	78 (25,5)	
неродственный частично совместимый	38 (16,1)	28 (9,2)	
гаплоидентичный	86 (36,4)	114 (37,2)	
Профилактика РТПХ, n (%)			<0,001
АТГ+ЦФ50/АТГ	100 (42,4)	1 (0,3)	
TCR- $\alpha\beta$ деpleция	48 (20,3)	8 (2,6)	
ЦФ50	63 (26,7)	198 (64,7)	
ЦФ25	0 (0)	56 (18,3)	
Другое	25 (10,6)	43 (14,1)	

¹ Критерий хи-квадрат. РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина», АТГ — антилимфоцитарный глобулин, ЦФ50 — циклофосфамид в дозе 50 мг/кг, ЦФ25 — циклофосфамид в дозе 25 мг/кг, МКИ — межквартильный интервал

Щекина А. Е., Налбандян С. А., Галстян Г. М.

ВЛИЯНИЕ ЭКСПАНСИИ CAR-T-КЛЕТОК НА СРОКИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИТОКИНОВ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ В-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Синдром выброса цитокинов (СВЦ) и с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром (ИКАНС) — частые и опасные осложнения CAR-T-терапии, которые могут потребовать проведения интенсивной терапии. Мониторинг экспансии CAR-T-клеток и продукции цитокинов используются для предсказания развития этих осложнений.

Цель работы. Сопоставить время достижения пика экспансии CAR-T-клеток и время развития СВЦ при CAR-T-терапии у взрослых больных В-клеточными лимфолифферативными заболеваниями.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включено 12 процедур CAR-T-терапии, которые были проведены у 10 больных (3 женщины, 7 мужчин) В-клеточными лимфомами (ДВККЛ, ЛКМ) и В-ОЛЛ в возрасте от 19 до 68 лет (медиана — 26 лет). Одному больному с рефрактерным рецидивом В-ОЛЛ и одной больной с рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой выполнено по 2 процедуры CAR-T-терапии. У остальных больных процедуры CAR-T-терапии выполняли однократно. Дозу и вид

CAR-T-терапии определяли индивидуально. У 4 больных проводили сплитирование дозы: у 3 больных с интервалом 7 сут., у 1 больного — 1 сут. Больные перед CAR-T-терапией получали тоцилизумаб и наблюдались в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Сопоставление времени достижения пика экспансии CAR-T-клеток и времени развития СВЦ/ИКАНС у больных, которым проводили CAR-T-терапию

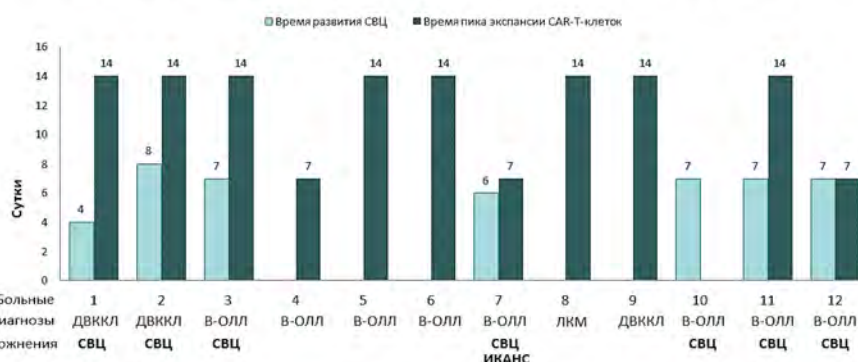


Рис.

Регистрировали экспансию CAR-T-клеток (% CAR-T-клеток от CD3⁺ клеток в периферической крови) на +7, +14, +21 сут., сроки возникновения СВЦ/ИКАНС, степень тяжести СВЦ/ИКАНС на основании ASTCT критериев.

Результаты и обсуждение. СВЦ развился в 7 из 12 процедур CAR-T-терапии. У 25% развился тяжелый СВЦ (≥ 3 степени), частота развития СВЦ 1 и 2 степени тяжести была одинаковой и составила 17%. У всех больных с СВЦ была лихорадка $>39^{\circ}\text{C}$. Артериальная гипотензия была в 5 из 7 случаев СВЦ. В 2 случаях развился шок с полиорганной дисфункцией. Гипоксемия зарегистрирована в 3 из 7 случаев, ни в одном из них не потребовалось проведения искусственной вентиляции легких. У 1 больного с нейтролейкемией развился ИКАНС 3 степени тяжести. Медиана времени развития СВЦ составила +7 сут. (4–8 сут.) после трансфузии CAR-T-клеток, медиана

продолжительности СВЦ — 4 сут. (3–13 сут.). Медиана экспансии CAR-T-клеток на +7 сут. составила 2,39% (0,08 — 32,2%), на +14 сут. — 8,75% (0,04–42,6%), на +21 сут. — 1,45% (0,03 — 18,0%). Время достижения пика экспансии CAR-T-клеток пришлось на +14 сут. В 4 случаях развитие СВЦ на неделю предшествовало максимальной экспансии CAR-T-клеток. Только в 2 случаях наступление пика экспансии CAR-T-клеток совпало по времени с развитием СВЦ/ИКАНС. Противоопухолевый ответ был достигнут в 10 из 12 случаев.

Заключение. Развитие СВЦ/ИКАНС чаще происходит до момента пиковой экспансии CAR-T-клеток и, вероятно, связано не столько с пролиферацией CAR-T-клеток, сколько с высвобождением цитокинов другими иммунными клетками. Мониторинг экспансии CAR-T-клеток не позволяет достоверно прогнозировать время развития и степень тяжести СВЦ/ИКАНС.

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

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОБИЛИЗАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ГСК) У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (ММ) ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ФИЛГРАСТИМА И ЭМПЭГФИЛГРАСТИМА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток является стандартом лечения больных ММ без сопутствующих заболеваний в возрасте до 65–70 лет. Для ее выполнения необходимо проведение успешной процедуры мобилизации и сбора ГСК. Режим мобилизации, определяющий эффективность лейкоцитафереза, включает в себя сочетанное применение химиотерапевтических препаратов с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (ХТ+Г-КСФ). Использование режима ХТ+Г-КСФ сопряжено с развитием инфекционных осложнений в период миелотоксического агранулоцитоза.

Цель работы. Оценить эффективность мобилизации ГСК у больных ММ с использованием филграстима и эмпэгфилграстима после введения циклофосфана (ЦФ).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 34 больных (13 муж., 21 жен.) в возрасте от 39 до 65 лет (медиана — 50), которым в 2022–2023 гг. выполнена процедура мобилизации ГСК. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями IMWG (2014). По Международной системе стадирования I стадия заболевания установлена у 1 (2,9%), II — у 2 (5,9%), III — у 31 (91,2%). Индукционная терапия у всех пациентов выполнялась бортезомиб-содержащими программами, у 16 (47%) — дополнительно назначались иммуномодуляторы. Противоопухолевый ответ оценивали согласно критериям IMWG 2016: строгая полная ремиссия констатирована у 1 больного (2,9%), полная у 9 (26,5%), очень хорошая частичная ремиссия у 13 (38,2%), частичная у 11 (32,4%). Мобилизация ГСК осуществлялась по схеме ЦФ (4 г/м²)+Г-КСФ. 17 больным (I группа) назначался филграстим в дозе 5 мкг/кг/сут после снижения лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ и до завершения процедуры сбора ГСК. Другим 17 пациентам (II группа) — эмпэгфилграстим в дозе 7,5 мг через 24 часа после введения ЦФ. Характеристика больных представлена в таблице.

Результаты и обсуждение. Эффективность сбора СКК оказалась сопоставимой в обеих группах: у больных I группы медиана заготовленных CD34⁺ клеток составила 8 млн/кг против 9,2 млн/кг во II группе. Количество сеансов лейкоцитафереза было также одинаковым: медиана — 2 (разброс 1–3). Медиана продолжительности нейтропении составила 5 дней при введении филграстима и 3 дня при введении эмпэгфилграстима ($p>0,05$). Инфекционные осложнения развивались

у 58,8% больных I группы, а во II группе составляли 47,1% ($p>0,05$). Инфекции кровотока не регистрировались. Тромбоцитопения 4 степени выявлялась достоверно чаще в группе пациентов, получавших эмпэгфилграстим (35,2%) против 23,5% II группы ($p\leq 0,05$). Ни один из пациентов выборки не нуждался в трансфузии эритроцитарной взвеси. Медиана продолжительности госпитализации пациентов I группы превышала таковую у больных II группы: 28 дней (20–33 дня) против 22 дней (18–27).

Заключение. При сопоставимой высокой эффективности мобилизации ГСК, статически значимых различий в количестве сеансов лейкоцитафереза, частоте развития инфекционных осложнений и длительности нейтропении при введении филграстима и эмпэгфилграстима у больных ММ не выявлено. В группе пациентов, получавших эмпэгфилграстим, длительность госпитализации оказалась достоверно короче, а частота глубокой тромбоцитопении — выше.

Таблица. Характеристика пациентов, сопоставление эффективности лейкоцитафереза и частоты осложнений у больных ММ

Исследуемые параметры	Группа I, получающая филграстим, n=17	Группа II, получающая эмпэгфилграстим, n=17
Пол м/ж	6/11	7/10
Медиана возраста (разброс значений)	51 (42–65)	48 (39–64)
Стадия по Durie-Salmon (I/II/III)	1/0/16	0/2/15
Поражение почек (да/нет)	4/13	5/12
Костные плазмцитомы (да/нет)	6/11	10/7
Цитогенетические аномалии высокого риска (да/нет)	0/17	2/15
Количество линий терапии (1/2/3)	13/2/2	15/1/1
Инфекционные осложнения после введения ЦФ, n	10 (58,8%)	8 (47,1%)
Фебрильная нейтропения, n	9	7
Пневмония, n	1	1
Медиана длительности нейтропении (дни), разброс значений	5 (1–7)	3 (1–6)
Болевой синдром, требующий применения наркотических анальгетиков (ВАШ >7), %	5 (29,4%)	4 (23,5%)
Продолжительность госпитализации (дни), разброс значений	28 (20–33)	22 (18–27)
Медиана сеансов лейкоцитафереза, разброс значений	2 (1–3)	2 (1–3)
Длительность применения Г-КСФ (дни), разброс значений	8 (5–11)	–