

МАТЕРИАЛЫ ДОКЛАДОВ VIII КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ И V КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

Абдулхаликова З.К., Ашимханов А.А., Байков В.В., Бархатов И.М., Морозова Е.В.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ СИСТЕМНЫМ МАСТОЦИТОЗОМ (ПО ДАННЫМ НИИ ДОГИТ ИМ. Р.М. ГОРБАЧЕВОЙ)

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГит им. Р.М. Горбачевой

Введение. Распространенный системный мастоцитоз (рСМ) представляет собой неблагоприятную подгруппу системного мастоцитоза, объединяющую агрессивную форму (АСМ), тучноклеточный лейкоз (ТКЛ) и СМ, ассоциированный с гематологическим заболеванием (СМ-АГЗ). Лечение данной категории пациентов требует применения активной лекарственной терапии и в ряде случаев проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Оценить результаты различных видов терапии у пациентов с рСМ.

Материалы и методы. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ (2022 г.). Обследование включало: клинический анализ крови с микроскопией мазка, цито- и гистологическое исследование костного мозга, определение уровня триптазы сыворотки, молекулярно-генетическое тестирование на мутации в гене *C-KIT* (D816V, экзоны 8–11, 17), ультразвуковое исследование органов брюшной полости и компьютерную томографию костей. Оценка ответа на терапию проводилась по критериям Национальных клинических рекомендаций (2024 г.) (таблица).

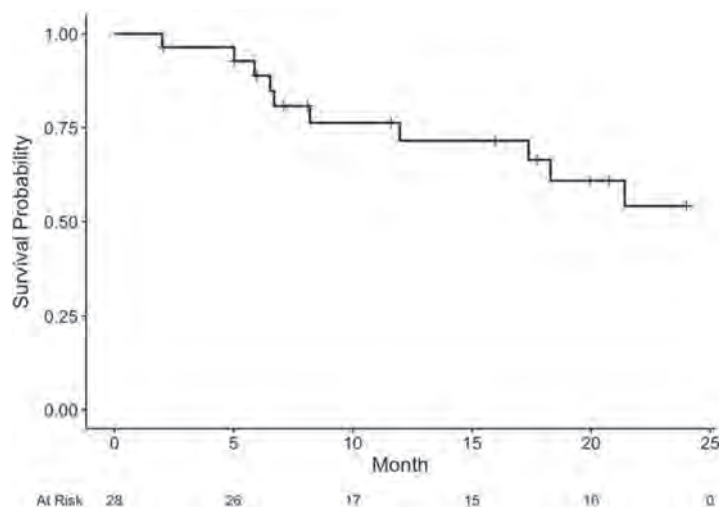


Рис. 1. Результаты общей выживаемости

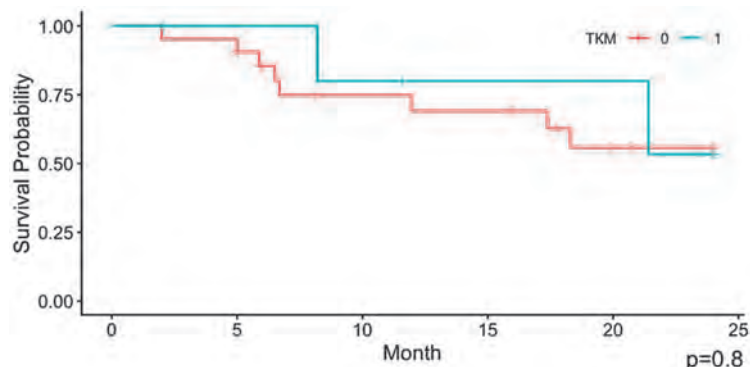


Рис. 2. Результаты выживаемости с и без алло-ТКМ

Результаты и обсуждение. За период с 2019 по 2025 г. обследовано 130 пациентов с направительным диагнозом «мастоцитоз», у 73 диагноз был подтвержден. Системный мастоцитоз диагностирован у 63 (86%) пациентов, из них у 28 был верифицирован рСМ. Распределение по подтипам рСМ было следующим: АСМ — 7 (25,0%) случаев, ТКЛ — 4 (14,3%), СМ-АГЗ — 17 (60,7%). Среди ассоциированных гематологических неоплазий в группе СМ-АГЗ преобладали миелодиспластический синдром (МДС, $n = 5$) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ, $n = 3$); также были представлены миеломная болезнь ($n = 1$), миелофиброз ($n = 2$), неклассифицируемое миелопролиферативное новообразование ($n = 2$), неходжкинская лимфома ($n = 2$) и хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ, $n = 2$). В качестве первой линии терапии 13 (46,4%) пациентов получали мидостаурин, 9 (32,1%) — полихимиотерапию (ПХТ), 6 (21,4%) — алло-ТГСК (в комбинации с мидостаурином или ПХТ). В группе мидостаурина к 12-му месяцу терапии частичный ответ зарегистрирован у 1 пациента, клиническое улучшение — у 1, стабилизация заболевания — у 5. Прогрессирование отмечено у 6 пациентов. В этой подгруппе медиана времени от установления диагноза до начала терапии превышала 5,5 года, а лечение характеризовалось нерегулярным приемом или назначением препарата в редуцированных дозах (25–200 мг/сут). В группу алло-ТГСК вошли 6 пациентов: с ТКЛ ($n = 2$) и СМ-АГЗ ($n = 4$), где ассоциированными заболеваниями были МДС ($n = 2$), ОМЛ ($n = 1$) и ХММЛ ($n = 1$). Двухлетняя общая выживаемость для всей когорты пациентов с рСМ составила 54%, а для группы, получившей алло-ТГСК, — 53% (рис. 1, 2).

Заключение. Проведенный анализ демонстрирует неудовлетворительные результаты как лекарственной терапии, так и алло-ТГСК у пациентов с рСМ. Полученные данные подчеркивают необходимость тщательного мониторинга и оптимизации лечебной тактики, в частности определения оптимальных сроков проведения алло-ТГСК и применения таргетной терапии у пациентов высокого риска.

Таблица. Характеристика группы

	АСМ N=7	СМ-АГЗ N=17	ТКЛ N=4	p.overall
Возраст	73.2 (11.5)	60.7 (13.6)	53.8 (2.36)	0.026
Пол:				0.518
Female	1 (14.3%)	5 (29.4%)	2 (50.0%)	
Male	6 (85.7%)	12 (70.6%)	2 (50.0%)	
TKM:				0.124
0	7 (100%)	12 (75.0%)	2 (50.0%)	
1	0 (0.00%)	4 (25.0%)	2 (50.0%)	
c-KIT:				0.668
0	0 (0.00%)	2 (16.7%)	0 (0.00%)	
1	7 (100%)	10 (83.3%)	4 (100%)	

Абрамова Т.В.¹, Селиванова Д.С.¹, Пшеничникова О.С.¹, Герб М.В.¹, Димитриева О.С.¹, Юрьев И.С.¹, Яструбинская О.И.¹,
Зозуля Н.И.^{1,2}, Сурин В.Л.¹

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАСЛЕДСТВЕННОГО ДЕФИЦИТА ЕСТЕСТВЕННЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Тромбофилии — это наследственно обусловленное или приобретенное нарушение гемостаза, характеризующееся повышенной склонностью к развитию тромбозов. Среди причин наследственных тромбофилий чаще всего встречаются замены G1691A (F5) и G20210A (F2). Менее распространенными, но не менее серьезными генетическими факторами риска тромбоза для их носителей являются дефициты естественных антикоагулянтов — антитромбина III, протеина С и протеина S, обусловленные патогенными вариантами в генах, кодирующих эти белки. Для всех них характерен ауто-сочно-доминантный тип наследования.

Цель работы. Описать спектр и частоту выявления генетических нарушений в генах *SERPINC1*, *PROC* и *PROS1* у пациентов с дефицитом естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеин С, протеин S соответственно).

Материалы и методы. В исследование включено 44 неродственных пациента с подозрением на наследственные дефициты: антитромбина III (*n* = 16), протеина S (*n* = 18), протеина С (*n* = 10). Анализ первичной структуры генов *SERPINC1*, *PROS1*, *PROC* выполнен методом секвенирования по Сэнгеру. Двум больным проведено полногеномное секвенирование (WGS) на базе ООО «Биотехнологический кампус» в рамках договора о научном сотрудничестве.

Результаты и обсуждение. Генные нарушения идентифицированы у 31 из 44 пациентов (70,5%) (таблица). В гене *SERPINC1* выявлены 11 патогенных вариантов у 11 пациентов (68,75%). Восемь из них являлись ранее не описанными. Одним из патогенных вариантов в этом гене была детектированная при WGS крупная делеция,

затрагивающая промотор и экзон 1 гена *SERPINC1*. В гене *PROS1* выявлены 12 вариантов у 15 пациентов (83,3%): 4 с неопределенной клинической значимостью и 8 патогенных. Пять нарушений являлись ранее не описанными в литературе. Один из них был выявлен при WGS — с.602-269A>G в интроне 6 гена *PROS1*, образующем новый донорный сайт сплайсинга (SpliceAI 0,99). Для оценки реального влияния найденного варианта на сплайсинг необходимо исследование на уровне РНК. Патогенные варианты гена *PROS1* с.152_153del, с.762_793del, с.1638del встречены дважды. В гене *PROC* выявлены 5 вариантов у 5 пациентов (50%): 2 с неопределенной клинической значимостью и 3 патогенных. Один из них не был описан ранее. Выявленные варианты в гене *SERPINC1* встречались во всех экзонах, но чаще локализованы в экзоне 7, в гене *PROS1* — в экзонах 2, 8–10, 13, 14, в гене *PROC* все варианты выявлены в экзоне 9.

Заключение. На пилотных выборках пациентов с дефицитами естественных антикоагулянтов показаны спектры мутаций в генах *SERPINC1*, *PROC* и *PROS1*. Методом секвенирования по Сэнгеру генетические нарушения выявлены у 65,9% пациентов. Известно, что частота крупных делеций в исследуемых генах составляет 5–10%, в связи с чем мы планируем пациентам без выявленных при секвенировании мутаций выполнять исследование методом МЛПА. Это повысит частоту определения генетических причин дефицитов естественных антикоагулянтов. Знание причин и комплексная диагностика наследственных дефицитов антитромбина III, протеина С и протеина S способствуют корректному лечению пациентов и своевременной профилактике возможных тромботических осложнений у членов их семей.

Таблица. Типы и частота генетических нарушений в генах *SERPINC1*, *PROS1*, *PROC*

Дефицит естественного антикоагулянта (n — кол-во исследуемых пациентов)	Количество пациентов с выявленными нарушениями в кодирующих генах	Количество выявленных генетических вариантов (из них ранее не описанных)	Типы генетических вариантов				
			Миссенс	Нонсенс	Делеция со сдвигом рамки считывания	Крупная делеция	Нарушение сплайсинга
Антитромбин III (n = 16) (ген <i>SERPINC1</i>)	11 (68,75%)	11 (8)	3	2	4	1	1
Протеин S (n = 18) (ген <i>PROS1</i>)	15 (83,3%)	12 (5)	7	–	3	–	2
Протеин С (n = 10) (ген <i>PROC</i>)	5 (50%)	5 (1)	5	–	–	–	–
Всего (n = 44)	31 (70,5%)	28 (14)	15	2	7	1	3

Алимбарова Л.М.¹, Лазаренко А.А.¹, Кистенева Л.Б.², Антипая Н.А.², Гребенникова Т.В.¹

СКРИНИНГ МАРКЕРОВ АЛЬФА-, БЕТА- И ГАММА-ГЕРПЕСВИРУСОВ (*ORTHONHERPESVIRIDAE*) У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ КРОВИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В МОСКВЕ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России; ²ГБУЗ «1 КИБ» ДЗМ, Москва, Россия

Введение. Герпесвирусы (ГВ) являются одними из самых распространенных в человеческой популяции патогенов-оппортунистов. Все ГВ способны вызывать различные по клинической манифестации заболевания, которые представляют наибольшую актуальность у лиц с иммуносупрессией, у которых наблюдается высокий риск первичного и/или повторного заражения, реактивации вирусов.

Цель работы. Выявить серологические и молекулярные маркеры инфекций, вызванных α-ГВ (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЗВ), β-ГВ (ЦМВ, ВГЧ-6А/В, ВГЧ-7) и γ-ГВ (ВЭБ, ГВЧ-8) у потенциальных доноров крови.

Материалы и методы. Проведено тестирование образцов крови (сыворотка крови, цельная кровь, плазма) 150 здоровых доноров в возрасте от 19 до 50 лет (средний возраст 34,5 ± 15,5 года; 112 (74,7%) мужчин и 38 женщин), проживающих в Москве (62,7%) и Московской области, на наличие антител IgG и IgM к ВПГ-1, ВПГ-2, ВЗВ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В, ВГЧ-7, ВЭБ, ГВЧ-8 с помощью коммерческих наборов для ИФА российского производства; на наличие ДНК вышеупомянутых вирусов методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени, с использованием наборов реагентов для качественного определения ДНК ГВ. Образцы крови собирали в 2017–2019 гг., обрабатывали и хранили в соответствии со стандартными процедурами безопасности и рекомендациями. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом учреждения (протокол № 6 от 27 декабря 2018 г.), и от всех доноров было получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение. Анализ маркеров ГВ показал, что серологические маркеры к ВПГ-1 были выявлены в 125 (83,3%),

ЦМВ — в 115 (76,7%), ВЭБ — в 105 (70%), ВГЧ-6 (только тип В) — в 96 (64%), ВЗВ — в 69 (46%), ВГЧ-7 — в 40 (26,7%), ВПГ-2 — в 20 (13,3%) образцах крови. Только 5/125 (4%) образцов содержали антитела IgM к ГВ, а 3/125 (2,4%) — одновременно антитела IgM и IgG. Все доноры были разделены на 4 группы (серонегативные (IgG-/IgM-), ранее инфицированные (IgG+/IgM-), с острой/недавней инфекцией (IgG-/IgM+) и с реактивацией (IgG+/IgM+)): подавляющее большинство доноров было отнесено к группе ранее инфицированных. ДНК ВЗВ, ВПГ-2, ВГЧ-7 не была обнаружена ни в одном образце, ДНК ВЭБ, ВПГ-1, ЦМВ, ВГЧ-6В была выявлена в 7,6, 2,4, 6,1 и 4,1% образцов. Частота выявления активных форм (первичная острая и реактивация) была наиболее высокой для ВЭБ-, ЦМВ-, ВГЧ-6-инфекции. Одновременная кодетекция двух, трех и четырех ГВ была выявлена у 30,4, 4 и 1,6% доноров соответственно. Серологические и молекулярные маркеры ВГЧ-8 не были выявлены ни в одном образце. Сопоставление результатов скрининга маркеров показало, что оптимальным для групп риска является использование образцов крови серонегативных доноров, у которых не обнаруживается ДНК ГВ, а допустимым — использование образцов серопозитивных доноров без активации (IgG (+); IgM (-) и отсутствием ДНК ГВ (-).

Заключение. Результаты скрининга свидетельствуют о высокой распространенности маркеров ГВ у потенциальных доноров крови и могут быть использованы для разработки комплекса мероприятий для снижения риска трансмиссии ГВ реципиентам крови, включая пациентов с ослабленным иммунитетом.

Асильов С.С.

ГАПЛОИДЕНТИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ: СМЕНА ПАРАДИГМЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ В РАЗВИВАЮЩЕМСЯ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ЦЕНТРЕ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Минздрава Узбекистана

Введение. Апластическая анемия (АА) — тяжелое заболевание кроветворной системы, характеризующееся аплазией костномозгового кроветворения. У пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением при отсутствии полностью совместимого родственного или неродственного донора гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) становится ключевой терапевтической опцией. В этих условиях особое значение приобретает оптимизация стратегии трансплантации, включающей выбор режима кондиционирования, источника клеточного продукта и подходов к профилактике реакций «трансплантат против хозяина».

Цель работы. Анализ первых результатов применения гапло-ТГСК у пациентов с приобретенной АА в условиях развивающегося трансплантационного центра.

Материалы и методы. С 2024 по 2025 год выполнено 5 гапло-ТГСК пациентам с приобретенной АА, все пациенты в качестве первой линии терапии получали курс комбинированной иммуносупрессивной терапии. Медиана возраста на момент трансплантации составила 29,5 года (21–47 лет). Время от диагноза до ТГСК варьировало от 7 до 45 месяцев (медиана — 25 мес.). В качестве источника трансплантата использовались периферические стволовые клетки крови (ПСКК). Режим кондиционирования включал FluBu8 (флударабин 30 мг/м² с –7 по –2 день, бусульфид 8 мг/кг в –4 и –3 дни) у 2 пациентов и FluCyBu8 (флударабин 30 мг/м² с –7 по –2 день, циклофосфамид 25 мг/кг в –3 и –2 дни, бусульфид 8 мг/кг в –5 и –4 дни) у остальных. Все пациенты в состав режима кондиционирования дополнительно получали тимоглобулин в дозе 3–5 мг/кг. Профилактика РТПХ включала низкодозный посттрансплантационный

циклофосфамид (ПТЦФ) (25 мг/кг на +3 и +4 дни), микофенолат мофетил (30–45 мг/кг с +5 дня) и циклоспорин А (3 мг/кг с +5 дня).

Результаты и обсуждение. На момент анализа медиана наблюдения составила 3 месяца (от 1 до 8 месяцев). У 3 из 5 пациентов (60%) было достигнуто приживление трансплантата. Медианное время приживления нейтрофилов >0,5×10⁹/л составило 10 дней, тромбоцитов >20×10⁹/л — 11 дней. У двух пациентов констатировано первичная несостоятельность трансплантата, один пациент умер от сепсиса, другому была проведена успешная повторная гапло-ТГСК со сменой донора, у остальных 3 ТГСК было проведено с добавлением в РК циклофосфамида в дозе 25 мг/кг 2 дня с достижением приживления. На момент анализа общая выживаемость (ОВ) составила 60%, бессобытийная выживаемость (БСВ) — 60%. Частота развития оРТПХ II–IV степени составила 20% (*n* = 1), хроническая РТПХ не зарегистрирована.

Заключение. Несмотря на улучшение результатов гаплоидентичной ТГСК при злокачественных заболеваниях, исходы гапло-ТГСК у пациентов с апластической анемией остаются неудовлетворительными вследствие высокого риска инфекционных осложнений и несостоятельности трансплантата, особенно в группе ранее предлеченных пациентов. Предварительные данные первых гапло-ТГСК у пациентов с приобретенной АА с использованием второго алкилирующего агента в РК демонстрируют необходимость ранней трансплантации и интенсификации режима кондиционирования как ключевых мер для преодоления барьеров успешного выполнения гапло-ТГСК у данной категории пациентов.

Барабанщикова М.В., Жоголев Д.К., Чернышова Д.А., Рудакова Т.А., Бондаренко С.Н., Морозова Е.В., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Кулагин А.Д., Моисеев И.С.

ДВУХКОМПОНЕНТНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» ЦИКЛОФОСФАМИДОМ И РУКСОЛИТИНИБОМ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. В предыдущих публикациях мы сообщали о высокой эффективности и безопасности режима профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) без ингибиторов кальциневрина с использованием циклофосфамида (ПТЦФ) и руксолитиниба (ПТЦФРукс) при миелофиброзе (МФ) (NCT02806375) и острых лейкозах (ОЛ) (NCT04669210).

Цель работы. Оценить долгосрочные результаты применения профилактики ПТЦФРукс в рутинной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование были включены 225 пациентов старше 17 лет со стандартным риском, которым была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) по поводу острого миелоидного, лимфоblastного лейкоза или МФ в период с 2015 по 2025 г. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Все пациенты получили кондиционирование по схеме FB2-FB4 с руксолитинибом 15–30 мг/сут с –7 по –2 день и профилактику РТПХ: ПТЦФ 50 мг/кг на дни +3 и +4, руксолитиниб 15 мг/сут с +5 по +21 день и 10 мг/сут с +22 по +150 день. Медиана наблюдения составила 17 месяцев (1–117). Оценка исходов проведена за 4-летний период наблюдения.

Результаты и обсуждение. Кумулятивная частота приживления (КЧП) составила 93% (95% ДИ 90–97%) с медианой 18 дней (12–229). Время до приживления было значимо выше, а КЧП значимо ниже при МФ, чем при ОЛ, — 34 дня и 89% против 17 дней и 96% соответственно (*p* < 0,0001). Кумулятивная частота (КЧ) острой РТПХ II–IV степени составила 18% (95%, ДИ 13–23%), III–IV степени — 5% (95%, ДИ 3–8%). Наблюдалась значимая разница в КЧ острой РТПХ II–IV степени в зависимости от типа донора: 8% — при неродственном доноре HLA10/10, 4% — при родственном (РД),

21% — при гаплоидентичном (ГД), 28% — при неродственном HLA9/10 (*p* = 0,006). КЧ хронической РТПХ средней и тяжелой степени составила 27% (95% ДИ 20–35%), тяжелой — 10% (95%, ДИ 6–16%). Тип донора значимо не влиял на КЧ хронической РТПХ (*p* = 0,20). Другие осложнения после алло-ТГСК описаны в табл. 2. Безрецидивная летальность (БРЛ) составила 19%, кумулятивная частота рецидива (КЧР) — 19%. БРЛ была ниже у пациентов с ОМЛ (10% против 26%, *p* = 0,02), тогда как различий в КЧР не наблюдалось (*p* = 0,71). Общая выживаемость составила 71%, безрецидивная выживаемость — 62%, выживаемость без РТПХ и рецидива (ВБРР) — 49%. ВБРР значимо различалась в зависимости от типа донора: 69% — при неродственном доноре HLA10/10, 46% — при РД, 44% — при ГД, 34% — при неродственном HLA9/10 (*p* = 0,01). В многофакторном анализе алло-ТГСК от неродственного донора HLA9/10 (ОР 2,6, 95% ДИ 1,2–5,1) и ГД (ОР 2,5, 95% ДИ 1,2–5,1) значимо ухудшала ВБРР

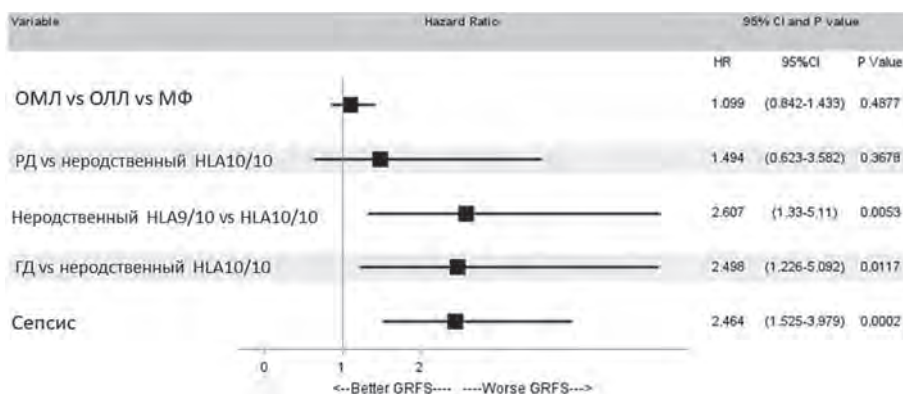


Рис. Многофакторный анализ выживаемости без РТПХ и рецидива

по сравнению с алло-ТГСК от неродственного донора HLA10/10, тогда как для РД такого влияние не наблюдалось (ОР 1,5, 95% ДИ 0,6–3,6) (рисунок).

Таблица 1. Характеристика пациентов

	% (n), N = 225
Возраст, медиана (диапазон), лет	44 (18–75)
Мужчины	50% (112)
Женщины	50% (113)
Острый миелобластный лейкоз	53% (119)
Миелофиброз	29% (66)
Острый лимфобластный лейкоз	18% (40)
Родственный донор	11% (24)
Гаплоидентичный донор	23% (53)
HLA-совместимый неродственный донор	29% (65)
Частично HLA-совместимый неродственный донор	37% (83)
CD34 ⁺ × 10 ⁶ /кг, медиана (разброс)	6,4 (1,0–11,9)
Стволовые клетки периферической крови	96% (216)
Костный мозг	4% (9)
Режим кондиционирования	
FB2	17% (39)
FB3	76% (170)
FB4	7% (16)

Заключение. Опыт применения ПТЦФрукс в рутинной практике на обширной когорте пациентов согласуются с полученными ранее результатами. Данное исследование также подтвердило низкую частоту тяжелой РТПХ, веноокклюзионной болезни печени и трансплантат-ассоциированной микроангиопатии. Несмотря на высокую эффективность режима ПТЦФрукс, степень HLA-совместимости остается значимым фактором, влияющим на исход аллоТГСК.

Таблица 2. Осложнения алло-ТГСК

Осложнение	Частота, %
Синдром выброса цитокинов	27
Веноокклюзионная болезнь печени	1,30
Трансплантат-ассоциированная микроангиопатия	0,60
Реактивация ЦМВ	49
Реактивация вируса герпеса 6-го типа	40
Токсичность 3–4-й степени	
Мукозит	35
Гепатотоксичность	6
Острое повреждение почек	0,60
Инфекция кровотока	38
Сепсис	23
Пневмония	28
Инфекция мягких тканей	8

Бархатов И.М., Бондаренко С.Н., Арзамазова В.И., Садыков А.М., Бабенко Е.В., Аюбова Б.И., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ОЦЕНКИ ЭЛИМИНАЦИИ ОПУХОЛЕВОГО КЛОНА КАК ИНСТРУМЕНТ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВА ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Выявление опухолеспецифичных молекулярных маркеров рассматривается как один из ключевых прогностических факторов при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ), в том числе и у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Так выявление МОБ позволяет оценить риск развития посттрансплантационных рецидивов, провести стратификацию пациентов и своевременно корректировать посттрансплантационную терапию.

Цель работы. Оценка влияния количественных характеристик оценки МОБ и экспрессии генов *WT1* и *BAALC* на вероятность развития посттрансплантационных рецидивов у пациентов с ОМЛ.

Материалы и методы. В анализ включены 79 пациентов с ОМЛ, находившихся перед алло-ТГСК в первой (*n* = 59) или второй (*n* = 20) ремиссии. Возраст составил 18–70 лет (медиана — 36 лет), медиана наблюдения — 23 месяца (диапазон 4–167 месяцев). МОБ оценивали методом ПЦР по химерным транскриптам (RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, PML::RARA) и с использованием проточной цитометрии. Дополнительно всем пациентам выполняли анализ посттрансплантационного химеризма и измеряли уровень относительной экспрессии *WT1* и *BAALC*.

Результаты и обсуждение. МОБ выявлена у 15 пациентов, остальные на момент трансплантации имели МОБ-негативный статус. МОБ-положительные пациенты характеризовались статистически значимо более высокой частотой рецидивов после ТГСК: в общей выборке рецидив развился у 36% в группе МОБ+ и у 22% в группе МОБ- (*p* = 0,002). Во второй ремиссии различия были

более выраженными: 66% у МОБ+ против 17% у МОБ- (*p* = 0,03). Безрецидивная выживаемость у пациентов с МОБ была ниже; при миелоаблативном режиме кондиционирования выживаемость составила 50% в группе МОБ+ и 70% в группе МОБ- (*p* < 0,001). У части пациентов в посттрансплантационном периоде отмечалась длительная персистенция транскриптов RUNX1::RUNX1T1 и CBFB::MYH11; их сохранение после ТГСК (медианное время выявления — 100 дней) было связано с повышением риска рецидива. Повышенная экспрессия *WT1* и *BAALC* до трансплантации ассоциировалась с последующим рецидивом (*p* < 0,05); аналогичные тенденции отмечались и при их мониторинге после ТГСК. Кроме того, снижение доли донорского химеризма после трансплантации достоверно коррелировало с ростом риска рецидива (*p* = 0,004). При этом падение донорского химеризма и появление гиперэкспрессии *WT1*/*BAALC* демонстрировали ограниченные предиктивные возможности: медиана интервала от изменения показателей до клинического рецидива составила 10 дней.

Заключение. МОБ-положительный статус перед алло-ТГСК является значимым неблагоприятным прогностическим признаком у пациентов с ОМЛ в отношении посттрансплантационных рецидивов. Дополнительными маркерами высокого риска выступают персистенция химерных транскриптов и снижение уровня донорского химеризма после ТГСК. Комплексный мониторинг МОБ, включающий молекулярные маркеры, донорский химеризм, а также экспрессию *WT1* и *BAALC*, целесообразно интегрировать в клинический алгоритм ведения пациентов с ОМЛ после алло-ТГСК.

Бидерман Б.В.¹, Кохно А.В.^{1,2}, Большаков В.А.¹, Двирных В.Н.¹, Кузьмина Л.А.¹, Сударики А.Б.¹

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА VEXAS – ОПЫТ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Синдром VEXAS — открытое в 2020 году заболевание, причиной которого являются соматические мутации в гене *UBA1* в гемопоэтических стволовых клетках (ГСК) и в циркулирующих миелоидных клетках, но не в лимфоцитах. Синдром VEXAS сочетает в себе проявления системного аутовоспаления с вовлечением разных органов и тканей, в зависимости от которых пациентам могут быть верифицированы различные диагнозы. По литературным данным,

у 60% больных синдромом VEXAS встречаются генетические мутации, ассоциированные с клональным кроветворением. Пациентам с МДС старше 40 лет при наличии системных аутоиммунных проявлений, при повышении СРБ более 15 г/л и наличии макроцитарной анемии и/или тромбоцитопении, вакуолизации клеток гранулоцитарного и эритроидного ростков кроветворения показано тестирование на мутации в гене *UBA1*.

Цель работы. Оценить частоту синдрома VEXAS и его связь с мутациями в генах *DNMT3A* и *TET2* на пилотной выборке больных с МДС и МДС/МПН.

Материалы и методы. В исследование включено 47 пациентов с МДС и МДС/МПН с признаками системного воспалительного процесса, наблюдавшихся в НМИЦ гематологии с 2022 по 2025 г. (42 мужчины, 5 женщин, медиана возраста 66 лет). Определение мутаций в генах *UBA1*, *DNMT3A* и *TET2* проводили методом высокопроизводительного секвенирования.

Результаты и обсуждение. У 13 больных из 47 (27,6%, все мужчины, > 50 лет) в ДНК, выделенной из клеток костного мозга, были выявлены мутации гена *UBA1*. У 11 больных выявлены самые частые мутации 41-м кодоне: в 3 случаях — с.А121G:р.М41V; в 4 — с.А121C:р.М41L, в 3 — с.Т122C:р.М41Т. Также были обнаружены два редких варианта с.118-1G>C и с.Т209A:р.Л70Н. Во всех случаях аллельная нагрузка мутаций была высокой — более 60% в дебютном материале. У одного из пациентов был доступен материал в динамике на фоне терапии (азациитидин + метипред + трансфузии ЭСКДК) — в трех пробах аллельная нагрузка значимо не уменьшалась, элиминации патологического клона не происходило. После алло-трансплантации

ГСК от родственного донора мутация перестала выявляться на фоне полного донорского химеризма. Мутации в генах *DNMT3A* и *TET2* были выявлены у 2 больных из 11 — у 1 в обоих генах и у 1 в *DNMT3A* (в обоих случаях с вариантом р.М41L), что значительно меньше, чем по литературным данным.

Заключение. Наши данные показывают высокую частоту встречаемости синдрома VEXAS среди больных МДС и МДС/МПН с признаками системного воспалительного процесса. Настороженность относительно VEXAS крайне важна для своевременного назначения оптимальной терапии, в настоящее время включающей три компонента: элиминацию патологического клона *UBA1*-мутантных клеток, системную противовоспалительную и поддерживающую терапию. Литературные данные показывают, что прогноз течения заболевания также может отличаться при разных вариантах мутаций гена *UBA1* и их сочетании с другими генетическими нарушениями (например, мутациями в генах *DNMT3A*, *TET2*, *SF3B1* и др.), однако размер нашей выборки пока не позволяет сделать подобных выводов. Планируется продолжение изучения распространенности и спектра мутаций в гене *UBA1*, а также их сочетания с другими генетическими изменениями и их влияние на течение заболевания.

Богданова Д.А.^{1,2}, Пухальская Т.В.^{1,2}, Шатилова А.А.³, Гиршова Л.Л.³, Демидов О.Н.^{1,2,4}

НОВАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ НА ОСНОВЕ ВЕНЕТОКЛАКСА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ (ОМЛ)

¹Институт цитологии РАН; ²Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус»;

³ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; ⁴INSERM UMR1231, University of Burgundy, 21078 Dijon, France

Введение. Старение связано с развитием клонального гемопоэза (КГ) и миелодиспластического/миелопролиферативного синдрома. Особое значение в развитии КГ имеют укороченные мутации PPM1D, часто выявляемые при индуцированном терапии КГ. PPM1D (протеинфосфатаза Mn^{2+}/Mg^{2+} -зависимая 1D, Wip1) является компонентом пути ответа на повреждение ДНК, являясь негативным регулятором p53. КГ неопределенного потенциала повышает риск развития гематологических новообразований, среди которых острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является одной из самых агрессивных патологий, особенно у пожилой когорты населения. Для пациентов старше 60 лет и пациентов с рецидивирующим/рефрактерным заболеванием показатели общей 5-летней выживаемости остаются неутешительными: 4–18 и ~10% соответственно. В настоящее время комбинация венетоклакса и азациитидина стала стандартным методом лечения пациентов с ОМЛ, которым не подходит интенсивная химиотерапия, в частности пожилых пациентов. Венетоклакс является селективным ингибитором BCL-2, антиапоптотического белка, повышенная экспрессия которого наблюдается при ОМЛ. Однако монотерапия венетоклаксом показывает ограниченную эффективность с частотой ремиссии всего 19%. Около 73% пациентов с ОМЛ отвечают на комбинацию венетоклакса и азациитидина, однако более чем у половины пациентов в итоге наступает рецидив. У пациентов с рецидивом/рефрактерностью, получавших аналогичные комбинации лечения, частота ремиссии составляет всего 21% при медиане выживаемости 3 месяца. Эти данные указывают на острую потребность в разработке новых комбинированных подходов для лечения ОМЛ.

Цель работы. Изучить комбинированные подходы на основе венетоклакса и ингибитора PPM1D для терапии ОМЛ.

Материалы и методы. Использовались методы проточной цитометрии, NGS-секвенирования, Seahorse XF-митостресс-тест.

Результаты и обсуждение. С помощью таргетного секвенирования набором Nematopro обнаружено, что у половины пациентов с рецидивом ОМЛ имелись мутации в гене *PPM1D*,

связанные с КГ. Мы протестировали комбинированный подход с использованием венетоклакса и ингибитора PPM1D GSK2830371 на клеточных линиях ОМЛ (THP-1, KG-1, OCI-AML2). Мы продемонстрировали синергетическое действие препаратов и увеличение клеточной гибели, даже в клеточных линиях, резистентных к венетоклаксу (рисунок). Этот эффект также был продемонстрирован на моделях PDX у мышей NSG-SGM3. Для анализа биологических основ синергизма препаратов был проведен анализ транскриптома общей РНК (bulk RNA-seq) в ответ на комбинированную терапию венетоклаксом и ингибитором PPM1D. В ходе анализа обогащения

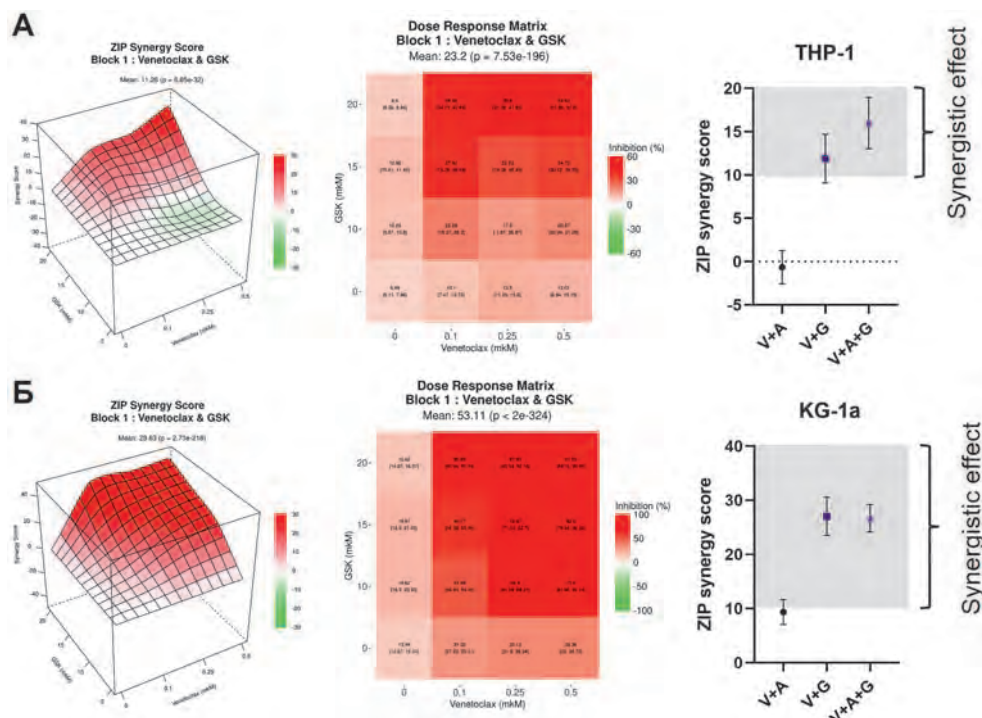


Рис. Оценка синергичности комбинаций на основе венетоклакса в клеточных линиях ОМЛ с мутациями TP53 (А, Б). Графики множественной лекарственной синергии показывают средний показатель синергии ZIP для двойных и тройных комбинаций GSK2830371, венетоклакса и азациитидина для клеточных линий THP-1 (А) и KG-1a (Б). 3D-плоты оценки ZIP синергизма (слева), матрица «доза — ответ» (центр), графики ZIP synergy score для различных комбинаций (справа). Анализы проводились с помощью веб-инструмента SynergyFinder Plus. Показатели синергии >10 (серая область) считались синергетическими

генов по клеточным компартментам было обнаружено, что основные транскриптомные изменения затрагивают митохондрии. Мы подтвердили данные изменения с помощью окрашивания JC-1 и Seahorse XFмитостресс-тест, где показали изменение работы митохондрий в ответ на ингибирование PPM1D в клеточных линиях ОМЛ.

Заключение. В совокупности наши результаты предоставляют доклинические доказательства в поддержку комбинации ингибиторов PPM1D с венетоклаксом в качестве новой терапевтической стратегии лечения ОМЛ.
Исследование поддержано РНФ 19-75-20128-П.

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

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ГИЛТЕРИТИНИБОМ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ/РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ FLT3

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с мутациями в гене FLT3 ассоциируется с высокой частотой рецидивов, несмотря на проведение алло-ТГСК. Назначение поддерживающей терапии гилтеритинибом направлено на снижение частоты посттрансплантационных рецидивов.

Цель работы. Оценить эффективность поддерживающей терапии гилтеритинибом (Гилт) у взрослых пациентов с FLT3⁺ ОМЛ.

Материалы и методы. В анализ были включены 48 пациентов с FLT3⁺ ОМЛ, в ремиссии после алло-ТГСК от совместимого родственного (n = 4), неродственного 10/10 или 9/10 (n = 26) и гаплоидентичного (n = 18) донора с медианой возраста 40 (18–69) лет. До алло-ТГСК 12 пациентов были вне ремиссии ОМЛ. Пациенты с вторичным ОМЛ наблюдались в 12%. Мутация ITD была выявлена в 94%, а TKD-мутация — в 6% случаев. Неблагоприятный кариотип — у 27% пациентов. До алло-ТГСК Гилт получали 85% пациентов. Медиана начала приема составила 57 дней (20–260) от алло-ТГСК. Пациенты получали Гилт 40–80 мг 1 раз в день с последующим повышением дозы до 120 мг

при отсутствии непереносимости. Медиана наблюдения составила 19,5 (2,3–76) мес.

Результаты и обсуждение. Общая выживаемость (ОВ) составила 57% (95% ДИ: 40–74), а безрецидивная выживаемость (БРВ) 50% (95% ДИ: 34–66) месяцев. Медиана длительности приема составила 8 мес. (1–24). Восемь пациентов завершили 24 мес. планируемой терапии, у одного из них через 6 мес. диагностирован рецидив ОМЛ FLT3⁺. Досрочно прекратили прием 20 пациентов: 3 в результате развития тяжелого инфекционного эпизода, 2 случая хрРТПХ тяжелой степени, 8 — в связи с развитием рецидива, 7 — по прочим причинам. Продолжают прием Гилт 20 пациентов. Наиболее распространенным осложнением была гематологическая токсичность: нейтропения и тромбоцитопения 3 ст. — 25%.

Заключение. Гилтеритиниб у пациентов с FLT3-мутированным ОМЛ продемонстрировал благоприятные результаты при удовлетворительной переносимости терапии. Таким образом, гилтеритиниб может использоваться в качестве поддерживающей терапии после алло-ТГСК у взрослых пациентов с ОМЛ FLT3⁺.

Бутина Е.В.

ЧИСЛОВОЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ТРАНСФУЗИОННЫХ РИСКОВ, СВЯЗАННЫХ С АНТИГЕНАМИ ЭРИТРОЦИТОВ

ООО «Остеосинтез»

Введение. Не имея в наличии донорских эритроцитов требуемого уровня иммунологической совместимости, врач должен самостоятельно, основываясь на своих знаниях в области иммуногематологии, оценить клиническое значение антигенов, присутствующих в фенотипе донора, но отсутствующих на эритроцитах реципиента. Ошибочная интерпретация показателей повышает риск развития аллоиммунизации и посттрансфузионных осложнений.

Цель работы. Создать метод количественной оценки иммуногенности антигенов эритроцитов и клинической значимости специфичных антител.

Материалы и методы. Обобщены и систематизированы результаты крупных иммуногематологических исследований, касающихся аллоиммунизации, гемолитических осложнений и летальных исходов, связанных с трансфузиями эритроцитов: Бутиной Е.В.

и соавт. (ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»; n = 1642), Минеевой Н.В. и соавт. (ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»; n = 9696), Tormey S.A. и соавт. (США; n = 18750), Evers D. и соавт. (Нидерланды; n = 21 512), ежегодные отчеты SHOT (Serious Hazards of Transfusion, Великобритания, 2005–2023), данные FDA (Food and Drug Administration, США, 2007–2021).

Результаты и обсуждение. Систематизация опубликованных данных позволила разделить антигены по степени их иммуногенной активности. К высокимуногенным отнесены антигены D, E, K, антитела к которым выявлены у >15% аллоиммунизированных пациентов соответственно; средней иммуногенности — C, c, Jka, Fya, M, Lea (5–15%); низкой — остальные антигены эритроцитов (≤4%). Анализ отчетов SHOT дал возможность сформировать шкалу антител по уровню их вклада в отсроченные гемолитические реакции

Таблица. Фактор значимости антигена

Антигенная система	Антиген	Фактор значимости антигена
Rh	D	400
	C	200
	c	240
	E	240
	e	100
	Cw	40
	V	100
	f	100
Kell	K	360
	k	2
	Jsa	20
	Jsb	100
	Kpa	4
	Kpb	2
Kidd	Jka	240
	Jkb	220
	Jk3	100

Антигенная система	Антиген	Фактор значимости антигена
Duffy	Fya	220
	Fyb	50
	Fy3	20
MNS	M	160
	N	20
	S	50
	s	20
	U	100
Lewis	Lea	20
	Leb	10
Lutheran	Lua	20
	Lub	2
PIPK	PI	2
Wright	Wra	100
Colton	Cob	100
Dombrock	Doa	20

в порядке убывания: анти Jka, Jkb, Fya, E, c, C, S, K, M, D, Fyb, CW, U, f, s, Wra, Jsa, Fy3, N, Lea, Lua, Doa, Coa. Анализ данных FDA позволил выстроить шкалу антител по их роли в фатальных гемолитических осложнениях: анти-K, Fya > Jka, Jkb > c > Jsb > D, C, e, Jk3, M, U, V, f, Coa, Wra. Каждому антигену эритроцитов присвоено числовое значение, выраженное в условных единицах — фактор значимости антигена (таблица). Ключевым является не абсолютное значение показателя, а его соотношение с показателями других антигенов в пределах общей шкалы. Максимальное значение фактора присвоено антигену D, минимальные — антигенам k, Kpb, Lub и P1. Фактор значимости антигена позволяет количественно оценить степень фенотипической совместимости донора и реципиента, в том

числе с использованием компьютерной модели. При отсутствии полностью совместимых эритроцитов фактор значимости помогает выбрать наименее клинически опасный вариант, что уменьшает риск образования антител у неиммунизированных пациентов и снижает вероятность гемолитических осложнений у реципиентов с титрами антител ниже порога чувствительности тест-систем.

Закключение. На основе анализа данных исследований, посвященных иммунологической безопасности трансфузий эритроцитов, разработан числовой метод оценки иммуногенности и клинической значимости антигенов. Применение метода позволяет снизить трансфузионные риски в тех случаях, когда переливания фенотипически совместимых донорских эритроцитов невозможно.

Васильева А.Н.¹, Абу-Хадир М.Р.², Алешина О.А.¹, Исинова Г.А.¹, Фидарова З.Т.^{1,3}, Котова Е.С.¹, Троицкая В.В.^{1,3}, Паровичникова Е.Н.^{1,3}

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ СМЕШАННОГО ФЕНОТИПА

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²Московский государственный Университет имени М.В. Ломоносова; ³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Острый лейкоз смешанного иммунофенотипа (СФОЛ) — клональное заболевание системы крови, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией бластных клеток (БК), для которых свойственна одновременная экспрессия антигенов двух и/или более линий дифференцировки. СФОЛ составляют 1–3% среди всех острых лейкозов (ОЛ) у взрослых и характеризуются фенотипическим и генетическим разнообразием.

Цель работы. Оценить долгосрочные результаты терапии больных СФОЛ, которые получали терапию в ФГБУ НМИЦ гематологии по протоколам ОЛЛ-2016, ОЛЛ-2009 для лиц старшей возрастной группы или ОМЛ-2021, а также определить вероятные факторы риска в данной группе больных.

Материалы и методы. В анализ включено 27 больных, у которых по данным иммунофенотипического исследования (ИФТ) выявлены 2 и/или более популяции БК или выявлена одна популяция БК, экспрессирующая маркеры 2 и/или более линий дифференцировки. Терапия осуществлялась по протоколам терапии для больных ОЛЛ или ОМЛ в зависимости от преобладающей опухолевой популяции. 15 (55%) — мужчины, 12 (45%) — женщины. Медиана возраста у мужчин — 31 год (21–53), у женщин — 41 год (18–75). 19 (70%) больных соответствовали критериям СФОЛ согласно консенсусу по СФОЛ 2023 года, 6 (22%) — группа ОЛ со второй популяцией <5%, у 2 (8%) — иное гематологическое заболевание.

Результаты и обсуждение. В группе СФОЛ ($n = 19$) отношение мужчин к женщинам 1:0,9. Медиана возраста мужчин — 31 год (21–53), женщин — 46,5 года (18–75) ($p > 0,05$). Распределение по ИФТ: 11 (58%) — Т-ОЛЛ/ОМЛ, 7 (37%) — В-ОЛЛ/ОМЛ, 1 (5%) — Т/В/ОМЛ. У 13 (68%) — лимфаденопатия, у 9 (47%) — гепатоспленомегалия,

нейролейкемия — 3 (16%) больных, 1 (5,2%) — лейкемиды. СЦИ выполнено у 16: 7 (43,75%) — нормальный кариотип, 6 (37,5%) — комплексный кариотип (КК), 3 (18,75%) — нет митозов. 2 (11%) — реаранжировка КМТ2А, 1 (5,6%) — транслокация BCR::ABL. Данные мутации только у больных с В/ОМЛ ($p = 0,03$). Молекулярные исследования ($n = 18$): 3 (18,75%) мутации в гене *FLT3*, 2 (11%) — в гене *CEBPA*, 1 (5,6%) — в гене *NPM1*. Частота достижения ремиссии после 1-й линии терапии составила ($n = 14$) 73,6%, доля первичной рефрактерности в группе В/ОМЛ составила 28,6%, Т/ОМЛ — 18%, Т/В/ОМЛ — 100% ($p > 0,05$). МОБ-ремиссия достигнута у 7 (50%) среди больных, которые достигли ПР после 1-й линии терапии. Частота рецидивов в данной группе составила 14% (у 1 из 7) больных. МОБ+ ремиссия после 1-й линии достигнута также у 50% больных, частота рецидивов в этой группе составила 57% (4 из 7 больных) ($p = 0,09$). 4-летняя ОВ в группе МОБ- составила 85,7%, в группе МОБ+ — 42% ($p = 0,04$) (рис. 1). 4-летняя БРВ ($n = 14$) в группе МОБ- составила 86%, в группе МОБ+ — 26% ($p = 0,09$) (рис. 2). КК не продемонстрировал ассоциацию с худшими результатами ОВ и БРВ, с ВРР и недостижения ремиссии. Получена ассоциация в группе больных, у которых не была достигнута ПР после 1-й линии, с недостижением ремиссии и после последующих линий ХТ ($p = 0,021$).

Закключение. Персистенция МОБ после окончания индукции является неблагоприятным прогностическим фактором для больных СФОЛ. У 37,5% выявлены КК. КК не демонстрирует ассоциацию с ухудшением ОВ и БРВ, однако является фактором риска недостижения ремиссии после последующих линий терапии в группе первично-рефрактерных больных.

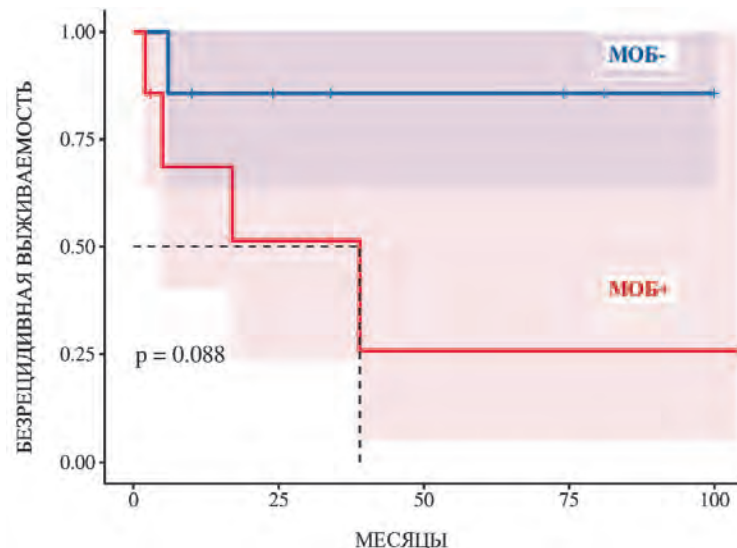
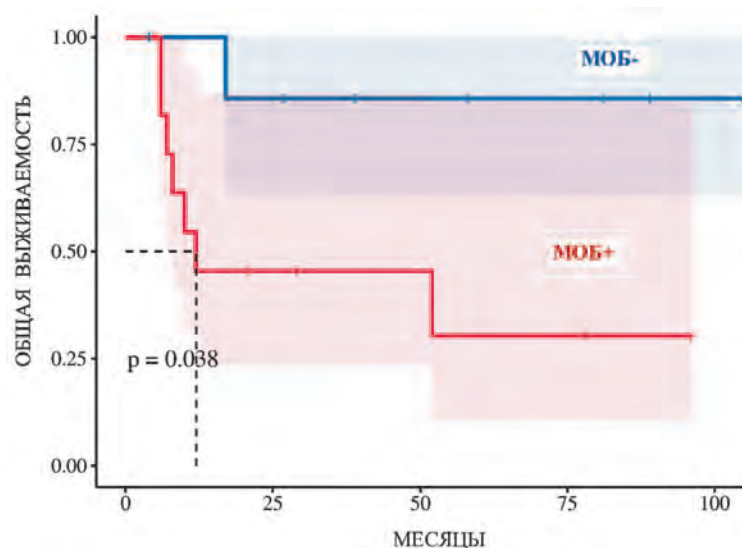


Рис. 1 и 2. Показатели общей и безрецидивной выживаемости

Владовская М.Д.¹, Алексеев С.М.², Дунаев Ю.А.³, Кобиясов 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, Витрищак А.А.¹, Казанцев И.В.¹, Быкова Т.А.¹, Кулагин А.Д.¹

РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦЕНТРА НИИДОГИТ ИМ. Р.М. ГОРБАЧЕВОЙ ПСПБГМУ ИМ. И.П. ПАВЛОВА В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ СЗФО

¹ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; ²ЛОДКБ; ³Архангельская областная клиническая больница; ⁴ГБУЗ МО «ПОКБ»; ⁵ГБУЗ «МОКБ им. П.А. Баяндина»; ⁶ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова»; ⁷СПбГБУЗ «Городская больница №15»; ⁸ГБУЗ «НОКБ»; ⁹ГУ КРОД; ¹⁰БУЗ ВО «Вологодская областная детская клиническая больница»; ¹¹Областная клиническая больница Калининградской области»

Введение. НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПБГМУ им. И.П. Павлова является крупнейшим трансплантационным центром России, в том числе обеспечивающим потребности СЗФО в выполнении трансплантаций гемопоэтических клеток.

Цель работы. Оценка трансплантационной активности и результатов аутологичной и аллогенной ТГСК в СЗФО.

Материалы и методы. Были исследованы выгрузки из медицинской информационной системы ПСПБГМУ им. И.П. Павлова, материалы госпитального регистра клиники за период с 01.01.2014 по 01.11.2025.

Результаты и обсуждение. За 12-летний период в НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПБГМУ им. И.П. Павлова консультативная помощь была оказана 6442 жителям СЗФО (всего 29 тыс. консультаций без учета ТМК). Число эпизодов госпитализации в стационар и дневной стационар составило 33 744 для 5906 пациентов (рис. 1). За вышеуказанный период выполнено 1374 ТГСК у 1334 пациентов, проживающих в СЗФО (27,8% от всех реципиентов в клинике). Таким образом, обеспеченность жителей СЗФО ТГСК за счет выполненных в НИИ ДОГиТ составила 80 на 10 млн населения в год (13,8 млн человек). Средний показатель в Европе — 800–1000 на 10 млн в год. Структура выполненных трансплантаций представлена на 35% аутологичными ТГСК (485), 65% (889) — аллогенными: от полностью совместимого сиблинга — 128, от гаплоидентичного родственного донора — 347, от неродственного донора — 414. Для оценки общей выживаемости (ОВ) была выделена группа первых ТГСК (1094): аутологичных ТГСК — 431, первых аллогенных — 663: гапло-181, от HLA-идентичных сиблингов — 104, неродственных — 378. Общая выживаемость (ОВ) в течение 1 года составила 88,3% при аутологичной ТГСК и 75% — при аллогенной ТГСК. Статистически значимых различий этого показателя у взрослых пациентов и детей не выявлено. ОВ в течение 5 лет составила соответственно 78,3 и 64,9%.

Заключение. 1. Трансплантационный центр НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой является ведущим и единственным в СЗФО, выполняющим весь спектр ТГСК, что подтверждается выполнением 1374 трансплантаций за 12-летний период для 1334 пациентов.

2. Структура выполненных трансплантаций отражает современные мировые тенденции с преобладанием аллогенных ТГСК (65%) и активным привлечением гаплоидентичных и неродственных доноров, что позволяет оказывать помощь пациентам, не имеющим полностью совместимого родственного донора.

3. Показатели выживаемости после ТГСК в Центре сопоставимы с данными международных регистров, демонстрируя высокое качество оказываемой медицинской помощи (однолетняя общая выживаемость 75–88%).

4. Ключевой проблемой остается отставание в обеспеченности населения СЗФО трансплантацией костного мозга от средних европейских показателей, что указывает на необходимость дальнейшего развития службы, включая расширение мощностей и развитие донорского регистра.

Представленные данные убедительно доказывают, что созданный на базе ПСПБГМУ им. И.П. Павлова трансплантационный центр стал системообразующим элементом гематологической службы СЗФО. Для более точных оценок необходимы сведения от всех трансплантационных центров России, а также анализ своевременности направления пациентов в трансплантационные центры.

Таблица. Распределение ТГСК по нозологическим группам и типу донора

Группа заболеваний	АУТО	АЛЛО	НР	РОД	Гапло	Всего
АА		44	17	19	8	44
Аутоиммунные	40					40
Врожденные		52	27	7	18	52
Другое	2	1			1	3
Лимфомы	152	64	41	15	8	216
МДС		67	42	9	16	67
МДС МПН		20	13	1	6	20
МПН		68	43	10	15	68
ОЛ	12	554	225	61	268	566
ММ	199	12	6	6		211
Солидные опухоли	80	7			7	87
Всего	485	889	414	128	347	1374



Рис. 1. Распределение пациентов клиники НИИДОГиТ в зависимости от региона СЗФО

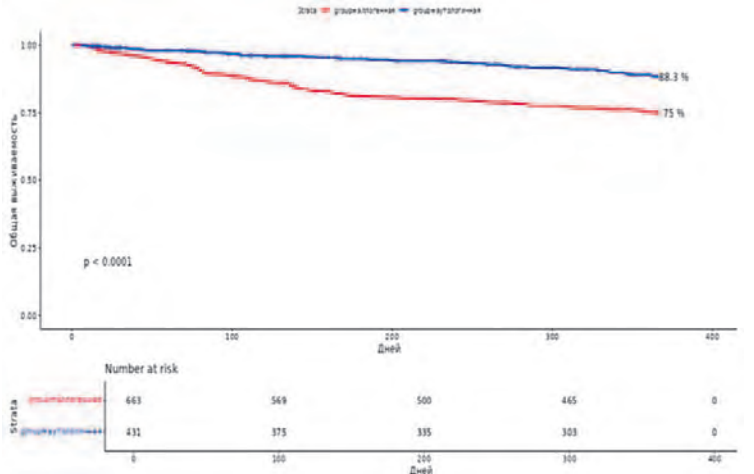


Рис. 2. Одногодичная общая выживаемость реципиентов — жителей СЗФО после ТГСК № 1 в НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Волчков Е.В.¹, Павлова Т.Ю.², Шестопалов Г.И.³, Пономарева Н.И.³, Воронин К.А.¹, Процветкина А.В.¹, Романенко Е.С.¹, Бурцев Е.А.⁴, Абрамов Д.С.¹, Казарян Г.Р.⁵, Федорова А.С.³, Мартыненко В.В.⁶, Цыцелина К.А.⁷, Кравченко А.И.⁷, Степанова В.О.⁸, Белкина Ю.Е.⁹, Мясникова В.А.¹⁰, Богачева М.В.¹⁰, Данилюк Н.А.¹¹, Туляк В.Е.¹², Олейник И.Ю.¹³, Полосухина Д.К.¹⁴, Лоскутов И.А.¹⁵, Олещук О.П.¹⁶, Панько Р.О.¹⁷, Быкова Г.В.¹⁸, Толмачева О.П.¹⁹, Королева Д.Н.²⁰, Мкртчян С.В.²¹, Юдакова М.С.²², Шумакова В.А.²³, Якупова Э.В.²⁴, Белогурова М.Б.²³, Зубаровская Л.С.²⁵, Кулагин А.Д.²⁵, Валиев Т.Т.², Мякова Н.В.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛИМФОМ У ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России; ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ³РДКБ ФГАОУ «ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; ⁴ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; ⁵БУ «Нижегородская окружная клиническая больница»; ⁶ГБУЗ «Брянская областная детская больница» Минздрава Брянской области; ⁷ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края; ⁸ГБУЗ «Московский областной онкологический диспансер» Минздрава Московской области; ⁹ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Крым; ¹⁰ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» Минздрава Челябинской области; ¹¹ГБУЗ «Областной онкологический клинический диспансер» Минздрава Пензенской области; ¹²РУДН; ¹³ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» Минздрава Томской области; ¹⁴ГБУЗ «Волгоградский областной клинический диспансер» Минздрава Волгоградской области; ¹⁵ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1» Минздрава Приморского края; ¹⁶КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница имени А.К. Пиотровича» Минздрава Хабаровского края; ¹⁷ГБУЗ СО «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой» Минздрава Самарской области; ¹⁸ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница» Минздрава Ставропольского края; ¹⁹ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» Минздрава Иркутской области; ²⁰БУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики; ²¹ГБУЗ «Ульяновская областная детская клиническая больница имени политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева» Минздрава Ульяновской области; ²²ГБУ РО «Областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой» Минздрава Рязанской области; ²³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова»; ²⁴ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» г. Уфы; ²⁵ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Лимфобластная лимфома (ЛБЛ) — один из наиболее частых типов неходжкинских лимфом у детей. Несмотря на значительный прогресс, данные о распространенности и выживаемости пациентов с ЛБЛ в России остаются ограниченными. В последние годы все большее значение приобретают молекулярно-генетические методы стратификации риска, позволяющие уточнять прогноз и оптимизировать терапевтические подходы.

Цель работы. Оценить результаты терапии ЛБЛ у детей с учетом молекулярно-генетических факторов риска.

Материалы и методы. Проведены многоцентровые (72 центра) обсервационное и проспективное (с 2021 г.) исследования, включившие 459 пациентов с ЛБЛ детского возраста, диагностированных с 1999 по сентябрь 2025 г. Частота встречаемости различных подтипов ЛБЛ составила: Т-ЛБЛ — 68%, В-ЛБЛ — 27%, МРАЛ-ЛБЛ, еТр-ЛБЛ и ЛБЛ на фоне наследственных синдромов — суммарно 5%. Медиана наблюдения составила 2,6 года. Оценка мутационного статуса выполнялась методами таргетного-NGS, MLPA, FISH. Дополнительно было выполнено Hi-C-секвенирование полного генома у 40 пациентов с Т-ЛБЛ.

Результаты и обсуждение. Бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 68% (95%CI = 64–75%), общая выживаемость (ОВ) — 80% (95%CI = 75–86%) в обсервационном исследовании и 80% (95%CI = 70–92%) и 91% (95%CI = 84–100%) в проспективном исследовании соответственно. Анализ влияния на исходы терапии таких факторов, как стадия заболевания (I/II против III/IV), поражение ЦНС/КМ, типа применяемой аспарагиназы (L-аспарагиназа и пегилированная форма) и фенотип опухоли (Т-ЛБЛ против В-ЛБЛ), статистически значимых различий не показал. Среди осложнений терапии

наиболее частыми (II степень и выше по СТСАЕ) были инфекции (75%), коагулопатии (37%), гепатотоксичность (35%), тромбозы (32%) и неврологические нарушения (28%). Анализ молекулярно-генетических данных показал, что мутации в генах *NOTCH1* и *FBXW7* (N/Fmut) ассоциированы с благоприятным течением заболевания: 5-летняя БСВ составила 81% (95%CI = 69–95%) у пациентов с данными мутациями по сравнению с 47% (95%CI = 35–62%) у пациентов без них. Индекс Харрела для данной модели достигал 70%. Дополнительная стратификация с учетом мутаций *RNF6* (N/Fmut + *RNF6*) позволила выделить подгруппу с еще более благоприятным прогнозом: 2-летняя БСВ составила 94% (95%CI = 84–100%). Патогенные варианты в генах *PTEN*, *CASP8AP2*, *PIK3R1*, *K/RAS*, *NT5C2*, *TP53* и наличие 6qLOH ассоциировались с неблагоприятным течением ЛБЛ. Включение этих маркеров в комбинированную прогностическую модель увеличило индекс Харрела до 79%, однако ограниченное количество пациентов с данными мутациями требует дальнейшего расширения выборки. Анализ данных Hi-C позволил выявить реаранжировки *NOTCH1* (у 5 пациентов, 2 рецидива), амплификацию *JAK1* (у 2 пациентов, 1 рецидив) и амплификацию *DUSP22* (у 3 пациентов, 2 рецидива). Последнее нарушение ранее не описывалось при Т-ЛБЛ/ОЛЛ.

Заключение. Представлены данные о результатах терапии ЛБЛ у детей в РФ. Интеграция в клиническую практику единых стандартов терапии позволил существенно повысить эффективность лечения данной группы пациентов. Использование современных молекулярно-генетических методов диагностики позволило выявить ряд прогностических маркеров, которые могут быть использованы для персонификации терапии.

Вышаренко Л.Ш., Кузнецов Ю.Н., Лаберко А.Л., Голубовская И.К., Климова О.У., Осипова А.А., Быкова Т.А., Смирнова А.Г., Кулагин А.Д.

ОСОБЕННОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ОШИБКАМИ ИММУНИТЕТА

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Врожденные ошибки иммунитета (ВОИ) характеризуются полиморфизмом клинических проявлений, среди которых гематологические нарушения имеют существенное значение, а манифестация заболевания может происходить во взрослом возрасте.

Цель работы. Охарактеризовать особенности гематологических проявлений у взрослых пациентов с ВОИ.

Материалы и методы. В одноцентровое ретроспективное исследование включено 36 пациентов в возрасте старше 18 лет с гематологическими проявлениями ВОИ. Распределение по нозологиям: общая варибельная иммунная недостаточность (7 пациентов; 19,4%), дефицит GATA2 (6; 16,7%), тяжелая врожденная нейтропения (ТВН) (3; 8,3%), комбинированная иммунная недостаточность (2; 5,6%), хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) (2; 5,6%), синдром Швахмана—Даймонда (2; 5,6%), дефицит CTLA-4 (2; 5,6%), X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (Х-ЛПС) тип 2 (2; 5,6%), WHIM-синдром (1; 2,8%), синдром активации STAT3 (STAT3

GOF) (1; 2,8%), IPEx-синдром (1; 2,8%), болезнь BENTA (1; 2,8%), дефицит ADA2 (1; 2,8%), семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (СГЛГ) (1; 2,8%), недифференцированный первичный иммунодефицит (1; 2,8%), дефицит ADA (1; 2,8%), дефект SAMD9 (1; 2,8%), дефект SOCS1 (1; 2,8%).

Результаты и обсуждение. Медиана возраста гематологического дебюта ВОИ составила 15 лет (0–50 лет). Гематологические проявления включали только цитопению $n = 16$ (44,4%) или лимфопролиферацию $n = 1$ (2,8%), их сочетание $n = 19$ (52,8%). Дебют ВОИ с цитопенией наблюдался у 12 (33,3%) пациентов, лимфопролиферации — 3 (8,3%), инфекции — 18 (50%), воспалительного заболевания кишечника — 3 (8,3%). Среди механизмов развития цитопений рассматривались периферический иммунный генез $n = 12$ (33,3%) (гемолитическая анемия (1; 2,8%), тромбоцитопения (3; 8,3%) нейтропения (1; 2,8%), синдром Фишера — Эванса (7; 19,4%)); костномозговая недостаточность $n = 15$ (41,6%), дефицит железа $n = 13$ (36,1%), анемия хронических

заболеваний $n = 2$ (5,6%), ГЛГ $n = 2$ (5,6%), миелокатексис $n = 1$ (2,8%), сочетанный генез $n = 3$ (8,3%). Поликлональная (доброкачественная) лимфопрлиферация имелась у 14 (38,9%) пациентов. В 6 (16,7%) случаях диагностирована лимфома: Ходжкина $n = 2$ (5,6%), Т-клеточная $n = 1$ (2,8%), маргинальной зоны $n = 3$ (8,3%). Сочетание с негематологическими аутоиммунными проявлениями документировано у 29 (80,6%) пациентов: желудочно-кишечного тракта $n = 11$ (30,6%), легких $n = 6$ (16,7%), кожи $n = 6$ (16,7%), эндокринной системы $n = 3$ (8,3%), суставов и сосудов $n = 1$ (2,8%). Аллогенная трансплантация

гемопозитических стволовых клеток проведена 9 пациентам: с дефицитом GATA2 ($n = 4$) и по 1 случаю с X-ЛПС, ХГБ, ТВН, СГЛГ и дефектом SAMD9.

Заключение. Причиной гематологических заболеваний у взрослых пациентов могут быть ВОИ, что требует клинической настороженности в отношении данной патологии. Постановка диагноза ВОИ определяет тактику терапии и прогноз гематологического заболевания.

Габеева Н.Г.¹, Королева Д.А.^{1,2}, Смольянинова А.К.¹, Бадмажапова Д.С.¹, Иевлева А.А.¹, Чабеева Ю.А.¹, Куликов С.М.¹, Обухова Т.Н.¹, Ковригина А.М.¹, Звонков Е.Е.^{1,2}

АГРЕССИВНЫЕ В-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ: 10-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ С ИНТЕГРАЦИЕЙ ТАРГЕТНОЙ И КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

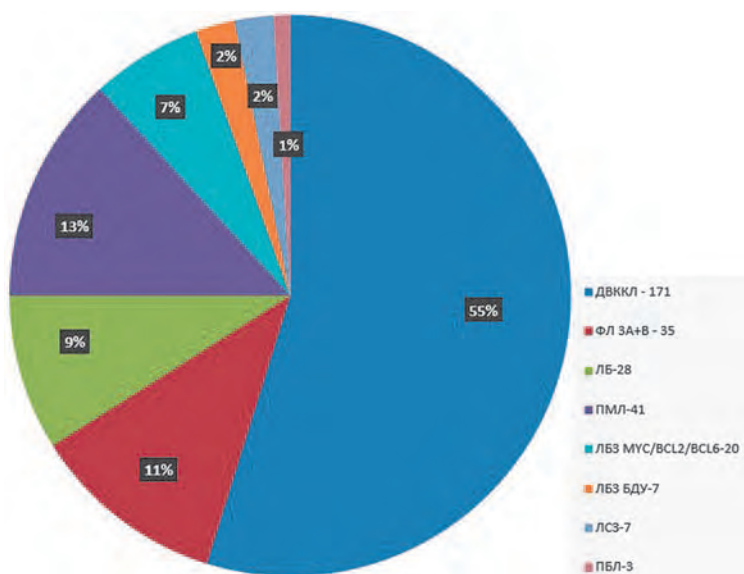


Рис. 1. Распределение первичных больных АВЛ по нозологиям

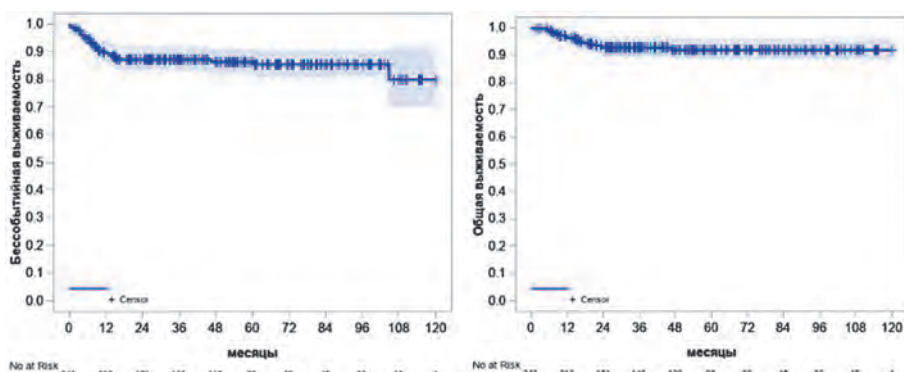


Рис. 2. 5-летняя БСВ и ОВ в группе больных АВЛ на ИТ

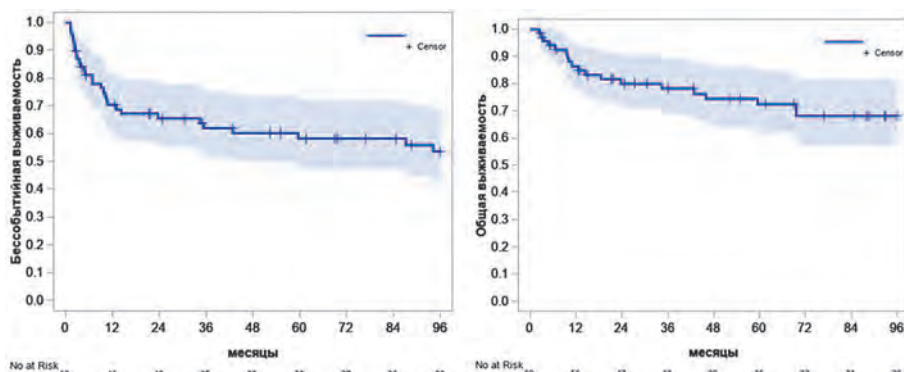


Рис. 3. 5-летняя БСВ и ОВ в группе больных АВЛ на неИТ

Введение. Выбор терапии первой линии агрессивных В-клеточных лимфом (АВЛ) остается сложной проблемой. Интенсификация терапии, несмотря на улучшение показателей выживаемости, сопровождается высокой токсичностью. Необходим поиск наиболее оптимальных программ, которые обеспечивают высокую эффективность при приемлемой токсичности.

Цель работы. Представить общую характеристику и долгосрочные результаты интенсивной терапии (ИТ) первичных АВЛ за 10-летний период.

Материалы и методы. С 2015 по 2025 г. в отделении получили лечение 435 больных АВЛ. В анализ включены 312 первичных больных АВЛ (исключены первичная ДВККЛ ЦНС и поступившие в рецидиве АВЛ). Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — 171 (54,8%), ПМЛ — 41 (13%), фолликулярная лимфома 3А+В (ФЛ3А+В) — 35 (11,2%), лимфома Беркитта (ЛБ) — 28 (9%), В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой МУС/ВСL2/ВСL6 (ЛВ3 МУС/ВСL2/ВСL6) — 20 (6,5%), ЛВ3 без дополнительного уточнения (ЛВ3 БДУ) — 7 (2,3%), лимфома серой зоны (ЛСЗ) — 7 (2,3%), плазмобластная лимфома (ПБЛ) — 3 (0,9%) (рис. 1; таблица). Среди ДВККЛ non-GCB вариант составил 102/171 (59,6%), GCB — 56/171 (32,7%), неутонченный — 13/171 (7,6%). Среди ЛВ3 МУС/ВСL2/ВСL6 GCB вариант — 11/20 (55%), non-GCB — 9/20 (45%); ЛВ3 БДУ GCB — 6/7 (85%), неутонченный — 1/7 (15%). Сочетанная экспрессия МУС и ВСL2 (DEL) — у 21 (6,7%). Экстранодальные (э/нод) АВЛ — 237/312 (76%), нодальные (нод) АВЛ — 75/312 (24%). В соответствии с принятыми в отделении ИТ получили 243/312 (78%). Из них 4 блока R-mNHL-BFM-90 — 181 (74,5%), 2 блока R-mNHL-BFM-90+R-CHOP/ЕРОСН/ВЕАСОРР — 55 (22,6%), 2 блока — 4 (1,6%), 6 блоков — 3 (1,2%). ИТ в комбинации с таргетными препаратами получили 114/243 (47%) больных. Лечение по программам неинтенсивной терапии (неИТ) R-CHOP/R-ЕРОСН/НМА+/Тарг получили 69/312 (22%).

Результаты и обсуждение. В результате ИТ ПР достигнута у 211/243 (87%); рецидив/рефрактерность (Р/Р) отмечены у 30/243 (12,3%), смерть в ремиссии от ОМЛ (через 3 года) — 1/243 (0,4%), ранняя смерть на терапии (синдром лизиса опухоли) — 1/243 (0,4%). Из 30 Р/Р больных живы в ремиссии 14 (46,6%) (7 после ХТ+Тарг, 6 после CAR-T, 1 после алло-ТГСК). CAR-T проведена во 2–3-й линиях терапии у 3, после 4 линий и алло-ТГСК у 1, после 2 курсов ХТ у 2. При медиане наблюдения 48 месяцев 5-летняя БСВ и ОВ составили 85 и 92% соответственно (рис. 2). В группе неИТ ПР были достигнуты у 39/69 (56,5%); Р/Р отмечены у 26/69 (37,6%), ранняя смерть на терапии — у 2/69 (3%), смерть от ОМЛ и МДС — 2 (3%). Из 26 Р/Р больных живы в ремиссии 7 (27%) (5 после ХТ+Тарг, 1 после CAR-T, 1 после ниволумаб+аллоТГСК). При медиане наблюдения 70 мес. 5-летняя БСВ и ОВ составили 58 и 68% соответственно (рис. 3).

Заключение. Анализ 10-летнего опыта применения R-mNHL-BFM-90 впервые продемонстрировал возможность деэскалации терапии без потери эффективности в результате сокращения количества курсов и применения гибридных программ. Впервые была показана возможность интеграции моно- и политаргетной терапии

в метотрексат-содержащую программу ХТ. Получен первый опыт, демонстрирующий, что стратегия максимально раннего применения CAR-T клеточной терапии после ИТ может стать перспективным направлением в лечении АВЛ с факторами неблагоприятного прогноза.

Таблица. Характеристика больных АВЛ по нозологиям

	ДВККЛ, n (%)	ПМЛ, n (%)	ФЛ 3А+В, n (%)	ЛБ, n (%)	ЛВЗ МУС/ВСЛ2/ВСЛ,6 n (%)	ЛВЗ БДУ, n (%)	ЛСЗ, n (%)	ПБЛ, n (%)
Всего 312 6-х	171 (54,8)	41 (13)	35 (11,2)	28 (9)	20 (6,5)	7 (2,3)	7 (2,3)	3 (0,9)
Мед. возраста	63	32	53	26	58	60	30	60
М/Ж	98/73	13/28	11/25	20/8	10/10	3/4	3/4	2/1
ЛДГ>2N	89 (52)	3 (7)	5 (14)	20(71)	9 (45)	3(43)	1(14)	1(33)
ИГХ варианты								
поп-GCB	102 (59,6)				9 (45)	–		
GCB	56 (32,7)				11 (55)	6 (85)		
неуточненный	13 (7,7)				–	1 (15)		
mutTP53	19/75 (25)	2/18 (11)	1/20 (5)	12/23 (52)	2/17 (12)	2/5 (40)	1/1 (100)	1/3 (33)

Голубева А.В., Кробицец И.И., Щапова А.Ю.

РОЛЬ ИНФОРМИРОВАНИЯ ДОНОРОВ В ОБЕСПЕЧЕНИИ БЕЗОПАСНОСТИ И РЕГУЛЯРНОСТИ ДОНАЦИЙ

ФГБУ «РосНИИ ГТ ФМБА России»

Введение. Донорство крови и ее компонентов остается ключевым элементом обеспечения лечения в хирургии, онкологии, гематологии и акушерстве. В России ежегодно регистрируется более 1,5 млн донаций, однако качество донорской крови напрямую зависит не только от лабораторного контроля, но и от осведомленности самих доноров о процедуре, рисках, сроках хранения компонентов и значимости их вклада. Недостаточная информированность доноров может снижать мотивацию к регулярной сдаче, повышать тревожность и приводить к отказам от повторных визитов.

Цель работы. Оценить уровень знаний доноров о процедуре гемотрансфузий, сроках хранения гемаконов, их субъективные ощущения и качество жизни после донации, а также выявить потребности в образовательных и организационных мероприятиях.

Материалы и методы. В 2023 году в ФГБУ «НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России» проведено анкетирование 105 доноров крови и ее компонентов. В исследование включены первичные и регулярные доноры в возрасте от 18 до 52 лет, сдавшие цельную кровь, плазму или тромбоциты. Анкетирование проводилось анонимно с использованием бумажных форм непосредственно после донации.

Опросник включал:

- оценку субъективных ощущений (усталость, головокружение, удовлетворенность);
 - шкалу качества жизни (SF-12);
 - вопросы о процедуре информированного согласия и мотивации.
- Сбор данных осуществлялся во время отдыха после донации.

Результаты и обсуждение. Документация донаций ведется в полном порядке, все доноры подписывают информированное согласие, 72,6% (76 из 105) доноров не знакомы с термином «качество жизни», 17,3% (18) имеют поверхностное представление, только 10,1% (11) понимают концепцию. 64,5% (40 из 62) знают о трансфузиях. По субъективным ощущениям: 87,1% доноров отметили хорошую переносимость, 12,9% — легкую слабость в течение 1–2 дней. Качество жизни по SF-12 не отличалось от популяционных норм. 59,7% выразили интерес к образовательным материалам о значимости донации, 53,2% — к статистике использования их крови, 87,1% поддерживали регулярные опросы доноров. Полученные данные свидетельствуют о значительном разрыве между техническим совершенством службы крови и уровнем осведомленности доноров. Несмотря на редкость осложнений, недостаток знаний о сроках хранения и трансфузионных процессах снижает доверие и мотивацию. Высокая переносимость процедур и сохранное качество жизни подтверждают безопасность современных технологий заготовки, однако низкая самооценка знаний указывает на необходимость усиления образовательной работы.

Заключение. Уровень знаний доноров о трансфузиологии и хранении компонентов крови низкий (самооценка 3,2/10), несмотря на хорошую документацию и переносимость процедур. Необходимо: внедрить образовательные модули для доноров (видео, буклеты, онлайн-курсы), проводить регулярное анкетирование доноров с использованием шкал качества жизни и удовлетворенности; развивать цифровые платформы обратной связи и междисциплинарное взаимодействие с IT-специалистами для анализа данных донорских опросов.

Гуржиханова М.Х.¹, Чеканов Н.Н.², Салимова Т.Ю.¹, Горонкова О.В.¹, Абасов Р.Х.¹, Мушарова О.С.², Райкина Е.В.¹, Масчан М.А.¹

РОЛЬ МУТАЦИИ SLC19A2 C.1223+1G>A В ФОРМИРОВАНИИ НОВОГО ЭНДЕМИЧНОГО РЕГИОНА ТИАМИН-ЗАВИСИМОЙ МЕГАЛОБЛАСТНОЙ АНЕМИИ

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; ²ООО «Биотехнологический кампус»

Введение. Синдром Роджерса, или тиамин-чувствительная мегалобластная анемия (TRMA) — это генетически обусловленный наследственный синдром, который развивается вследствие дисфункции высокоаффинного человеческого тиаминового транспортера 1 (THTR-1). TRMA характеризуется клинической триадой симптомов: (1) мегалобластная анемия, (2) неаутоиммунный сахарный диабет и (3) прогрессирующая сенсоневеральная тугоухость [Rogers L.E., 1969]. На сегодня точная распространенность заболевания остается неустановленной, поскольку в научно-медицинской литературе описано лишь около 100 генетически доказанных клинических случаев. Согласно опубликованным данным, можно выделить три эндемичных региона: Ближний Восток, Южная Азия и Северное Средиземноморье [Mohsen-Pour N., 2022].

Цель работы. Дать клиническую характеристику пациентов с генетически подтвержденным синдромом Роджерса и доказать роль

эффекта основателя в повышенной частоте встречаемости данного заболевания на территории России.

Материалы и методы. Проведен анализ 10 пациентов с генетически установленным диагнозом TRMA. Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза 2 года (1 год — 16 лет), соотношение М/Ж — 7/3. Для исследования частоты носительства мутации и доказательства эффекта основателя была собрана когорта из 355 «условно здоровых» добровольцев из Республики Ингушетия (все — этнические ингуши). В рамках Национальной генетической инициативы «100 000+Я» было проведено PCR-free полногеномное секвенирование на платформе DNBSEQ с целевым покрытием 30x образцов всех пациентов и добровольцев.

Результаты и обсуждение. Возраст манифестации заболевания у пациентов варьировал от первых месяцев жизни до одного года (у 7 пациентов заболевание проявилось анемией, у трех — нарушением

слуха). У 9 пациентов при физикальном осмотре была выявлена классическая триада симптомов; у 1 пациента в возрасте 1 года не отмечалось снижения слуха на момент наблюдения. У 4 пациентов также были диагностированы дополнительные проявления синдрома Роджерса — кардиомиопатия (у одного из них в сочетании с ангиопатией сетчатки). По результатам полногеномного секвенирования у 8 из 10 пациентов выявлена патогенная гомозиготная мутация c.1223+1G>A в каноническом сайте сплайсинга гена *SLC19A2*. Анализ семейного анамнеза показал, что все пациенты с данной мутацией происходят из Республики Ингушетия. Анализ носительства мутации *SLC19A2* c.1223+1G>A среди «условно здоровых» ингушей

показал частоту носительства 2,9% (1:35). В совокупности полученные данные позволили объяснить повышенную частоту встречаемости TRMA в этом регионе эффектом основателя.

Заключение. Синдром Роджерса представляет собой тяжелое наследственное заболевание, несвоевременная диагностика и отсутствие своевременной терапии которого могут приводить к серьезным инвалидизирующим осложнениям вплоть до летального исхода. Выявление нового эндемичного региона и разработка этноспецифичных клинических рекомендаций по диагностике TRMA будут способствовать более раннему выявлению таких пациентов и своевременному началу их лечения.

Давыдова В.Д., Капранов Н.М., Зотова А.А., Дианов Д.В., Сердюк Я.В., Ненашева Т.А., Иванова Н.О., Никифорова К.А., Заиченко И.Е., Лосев С.Д., Давыдова Ю.О., Гальцева И.В., Боголюбова А.В.

РАННЯЯ РАЗРАБОТКА CAR-T-ПРОДУКТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) характеризуется высокой гетерогенностью экспрессии антигенов на опухолевых клетках, что затрудняет разработку CAR-T-клеточной терапии. Многие потенциальные мишени CAR-T, такие как CD33, CLL1, CD123, экспрессируются не только на бластных клетках, но и на нормальных клетках миелоидного ряда, что приводит к истощению CAR-T-клеток и высокой токсичности терапии. В связи с этим при разработке CAR-T-терапии важно учитывать разнообразие экспрессии антигенов ОМЛ и иметь возможность оперативно ограничить пролиферацию CAR-T-клеток в случае токсичности.

Цель работы. Ранняя разработка CAR-T-клеточного продукта и анализ экспрессии антигенов ОМЛ на опухолевых клеточных линиях миелоидного происхождения.

Материалы и методы. Экспрессию антигенов ОМЛ определяли методом проточной цитофлуориметрии. Трансгенные клеточные линии-мишени получали путем лентивирусной трансдукции конструкцией с генами GFP и папоLuc. Для детекции CAR⁺-клеток методом проточной цитофлуориметрии получали рекомбинантные белки rCLL1-Fc и rCD33-Fc методами генной инженерии с последующей наработкой и очисткой. CAR-T-клетки, нацеленные на антигены CD33 и CLL1, получали путем лентивирусной трансдукции первичных Т-лимфоцитов периферической крови. Эффективность CAR-T-клеток оценивали по следующим параметрам: уровень трансдукции и экспансии, цитотоксическая и пролиферативная активность при сокультивации с клетками-мишенями, уровень продукции IFN γ .

Результаты и обсуждение. На базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России создана платформа для ранней разработки

CAR-T-продуктов, нацеленных на антигены ОМЛ. Прежде всего из 9 миелоидных опухолевых линий были выбраны оптимальные по экспрессии антигенов ОМЛ. Большинство линий экспрессировали ключевые антигены CD33 и CLL1 на уровне бластных клеток пациентов или выше в 1,5–8 раз. Выбранные клеточные линии были трансдуцированы конструкцией GFP-папоLuc для использования в качестве клеток-мишеней в цитотоксических тестах. Далее были получены конструкторы CAR второго поколения, нацеленные на антигены CLL1 и CD33. Для изучения эффективности соответствующих CAR-T-продуктов была проведена серия экспериментов с использованием наработанных рекомбинантных белков rCD33-Fc и rCLL1-Fc для детекции CAR⁺-клеток методом проточной цитофлуориметрии и трансгенных клеточных линий в качестве мишеней. Протестированные CAR-T-продукты эффективно элиминировали таргетные клетки *in vitro*, подтверждая применимость разработанной платформы для ранней и доклинической разработки CAR-T-терапии. В дальнейшем она будет использована для тестирования новых CAR-T-продуктов с оптимизированной доменной архитектурой.

Заключение. Проведенный анализ экспрессии антигенов на различных клеточных линиях ОМЛ выявил значительную вариабельность, что важно учитывать при выборе мишеней для оценки эффективности CAR-T-клеток. Полученные CAR-конструкторы демонстрируют высокую эффективность в отношении антигенов CD33 и CLL1 в цитотоксических тестах. Дальнейшие исследования будут направлены на изучение функциональных характеристик CAR-T-клеток с оптимизированной доменной архитектурой для контроля безопасности терапии.

Данилец В.В.¹, Дрозд Т.С.¹, Белякова В.В.², Кара В.В.¹, Мартынова Е.А.¹, Погонин А.В.¹, Никитин Е.А.², Жидиляев Д.В.¹, Тамкаева М.К.¹, Буланов А.Ю.³

ВЫЯВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ АНТИ-М АНТИТЕЛ

¹ГБУЗ «ГКБ ИМ. М.П. Кончаловского ДЗМ»; ²ГБУЗ «ММНКЦ ИМ. С.П. Боткина ДЗМ»; ³ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Введение. Считается, что анти-М антитела являются естественными и не имеют клинического значения, поскольку они наиболее реактивны при температуре ниже 37 °C с оптимальной температурой 4 °C. Однако в ряде исследований отмечается реактивность анти-М антител при 37 °C в непрямом антиглобулиновом тесте, что указывает на их клиническую значимость. Чаще всего данные антитела имели смешанный изотип (IgM + IgG).

Цель работы. Представить случаи выявления анти-М антител при расхождении результатов прямого и обратного определения группы крови по системе ABO.

Материалы и методы. В отделении трансфузиологии ГБУЗ «ГКБ имени М.П. Кончаловского ДЗМ» было проведено стандартное серологическое типирование 30 596 образцов крови доноров и пациентов в период с 01.01.2025 по 30.09.2025. Для проведения иммуногематологических исследований были использованы две технологии: метод микроколоночной агглютинации в геле (Bio-Rad, США; Across, Турция) и микропланшетная технология Capture (Immucor, США).

Стандартное серологическое типирование образцов крови доноров и пациентов включало: определение группы крови по системе ABO, резус-принадлежности, антигена KEL1, проведение скрининга на наличие аллоиммунных антиэритроцитарных антител и их идентификацию в случае обнаружения. Дополнительные исследования были проведены для образцов крови, в которых наблюдалось расхождение результатов прямого и обратного определения группы крови по системе ABO и установлена специфичность антител (выявлены анти-М антитела). Проводилось исследование образца крови и стандартных эритроцитов A1 и B на наличие/отсутствие антигена M с использованием ID-антигенного профиля III (Bio-Rad, США).

Результаты и обсуждение. По результатам иммуногематологических исследований в 5 образцах крови пациентов наблюдалось расхождение результатов прямого и обратного определения группы крови по системе ABO. Результаты иммуногематологических исследований представлены в таблице. При идентификации антиэритроцитарных антител в плазме крови методом колоночной агглютинации во всех

5 случаях были выявлены анти-М антитела. У всех пациентов отсутствовал отягощенный трансфузионный анамнез, что свидетельствует о естественном происхождении выявленных анти-М антител.

Заключение. Результаты наших исследований показали, что анти-М антитела могут иметь клиническое значение, проявляя свою активность при 37 °С. Данные антитела могут стать причиной гемолитических посттрансфузионных осложнений и гемолитической болезни новорожденных. Важно помнить, что трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови пациентам с анти-М антителами должна проводиться с использованием совместимых эритроцитов отрицательных по антигену М.

Таблица. Результаты иммуногематологических исследований 5 образцов крови пациентов

№	Анти-А	Анти-В	А1	В	Скрининг антиэритроцитарных антител	Идентификация антител	Тест 1
1	-	4+	4+	2+	Положительный	Анти-М	Обнаружены анти-М антитела
2	-	4+	3+	3+	Положительный	Анти-М	Обнаружены анти-М антитела
3	4+	-	2+	4+	Положительный	Анти-М	Обнаружены анти-М антитела
4	4+	-	3+	4+	Положительный	Анти-М	Обнаружены анти-М антитела
5	-	4+	4+	3+	Положительный	Анти-М	Обнаружены анти-М антитела

Двирник В.Н.¹, Кохно А.В.^{1,2}, Обухова Т.Н.¹, Лукьянова И.А.¹, Троицкая В.В.^{1,2}, Паровичникова Е.Н.^{1,2}

ОМЛ С ПЕРЕСТРОЙКОЙ ГЕНА *MESOM* – ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с перестройкой гена *MESOM* — редкое миелоидное новообразование, характеризуется реаранжировкой генов комплекса MDS1 и EVI1(*MESOM*), наблюдается в 1,2% случаев ОМЛ *de novo*. В соответствии с классификацией ВОЗ 2024 года наличие перестройки *MESOM* с вовлечением гена *GATA2* или других генов-партнеров у пациентов с миелоидными новообразованиями позволяет классифицировать заболевание как ОМЛ с *MESOM* при любом количестве бластных клеток в костном мозге (КМ) или периферической крови (ПК), кроме вторичных ОМЛ или бластной трансформации миелопролиферативных новообразований (МПН). В мутационном статусе мутация гена *SE51* отмечена в 25% случаев, которая ассоциирована с наличием кольцевых сидеробластов (КС).

Цель работы. Оценить клинико-лабораторную характеристику больных ОМЛ с перестройкой гена *MESOM* в дебюте заболевания.

Материалы и методы. В исследование включено 24 пациента с первичным ОМЛ с перестройкой гена *MESOM*, наблюдавшихся в НМИЦ гематологии с 2015 по 2025 г. (10 мужчин, 14 женщин, медиана возраста 52 (33–75) года). Всем пациентам выполнены: стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ), FISH ($n = 14$), гемограмма, миелограмма. Трепанобиопсия костного мозга осуществлена 19 пациентам, цитохимическая реакция на кольцевые сидеробласты (КС) — 17, иммунофенотипирование бластных клеток методом проточной цитометрии (ИФТ) — 17.

Результаты и обсуждение. Лабораторные данные представлены в таблице. У 16 из 24 больных (66,7%) количество бластов в КМ/ПК составляло <20%, а у 7 (29,2%) — <5%. Тромбоциты >450×10⁹/л определены у 5 (20,8%) больных, у всех по данным трепанобиопсии КМ — увеличенное количество мегакариоцитов с признаками дисмегакариопоза. Среди 17 больных КС ≥5% выявлены у 11 (64,7%), а ≥15% — у 7 (41,2%). При СЦИ у 2 больных был нормальный кариотип, и перестройка с вовлечением локуса гена EVI1/3q26 была подтверждена методом FISH. У других 22 больных: inv(3)/t(3;3) выявлена у 12 (54,5%), в том числе одиночные аберрации — у 6/22 (27,3%); варианты транслокации *MESOM* с участием 2, 12, 21-й хромосом — у 10 (45,5%), в том числе одиночные — у 7/22 (31,8%). Сочетание перестройки *MESOM* с другими нарушениями кариотипа отмечено у 9 (40,9%) больных, наиболее часто определяли моносомию 7 — у 6 (27,3%). Сочетание нарушений *MESOM* с del(5q), +8 и в составе комплексного кариотипа отмечено по 1 случаю.

Заключение. Наши данные показали высокую частоту встречаемости ОМЛ с перестройкой гена *MESOM* с количеством бластных клеток <20%, среди которых доля пациентов без увеличения количества бластов (<5%) составила 29,2%. Крайне важно в алгоритм первичной диагностики при подозрении на миелодиспластические или миелопролиферативные новообразования у пациентов с низким количеством бластных клеток в КМ/ПК, особенно с тромбоцитозом и наличием кольцевых сидеробластов, включать стандартное цитогенетическое исследование и FISH-диагностику для своевременной верификации ОМЛ с перестройкой гена *MESOM*, поскольку в соответствии с актуальной классификацией ВОЗ-2024 нижняя граница бластов при этом варианте ОМЛ не определена.

Таблица. Лабораторные данные больных ОМЛ с *MESOM*

Показатели	N (число больных)	%
Нормальный кариотип, FISH+	2	8,3
Аномалии кариотипа, из них:	22	91,7
Всего inv(3), t(3;3)	12	54,5
в том числе изолированная inv(3), t(3;3)	6	27,3
Другие аберрации 3 хромосомы с участием <i>MESOM</i>	10	45,5
Аномалии <i>MESOM</i> в сочетании с -7	6	27,3
Аномалии <i>MESOM</i> в сочетании с 5q-	1	4,5
Аномалии <i>MESOM</i> в сочетании с +8	1	4,5
Аномалии <i>MESOM</i> в комплексном кариотипе	1	4,5
Периферическая кровь, n = 24:	Me (min-max)	
Hb, г/л	91 (47–110)	
Plt, ×10 ⁹ /л	90 (14–1312)	
из них с Plt >450 ×10 ⁹ /л	n = 5	20,8
L, ×10 ⁹ /л	3,1 (1,7–65,0)	
Бласты, %	2(0-90)	
Миелограмма:	n = 24	
Бласты, %	9,2 (1,6–74)	
из них с бластами <5%	n = 7	29,2
Кольцевые сидеробласты ≥5%	n = 11	64,7
Трепанобиоптат костного мозга:	n = 19	
клеточность: нормальная	4	21,1
клеточность: повышенная	7	36,8
клеточность: сниженная	8	42,1
Окраска по Гомори:	n = 8	
фиброз стромы	6	75

Дробинина А.П.¹, Лукьянова И.А.¹, Судариков А.Б.¹, Сидорова Ю.В.¹, Северина Н.А.¹, Гальцева И.В.¹, Чабаяева Ю.А.¹, Паровичникова Е.Н.^{1,2}ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ПЕРСИСТЕНЦИИ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С МУТАЦИЕЙ *NPM1*¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

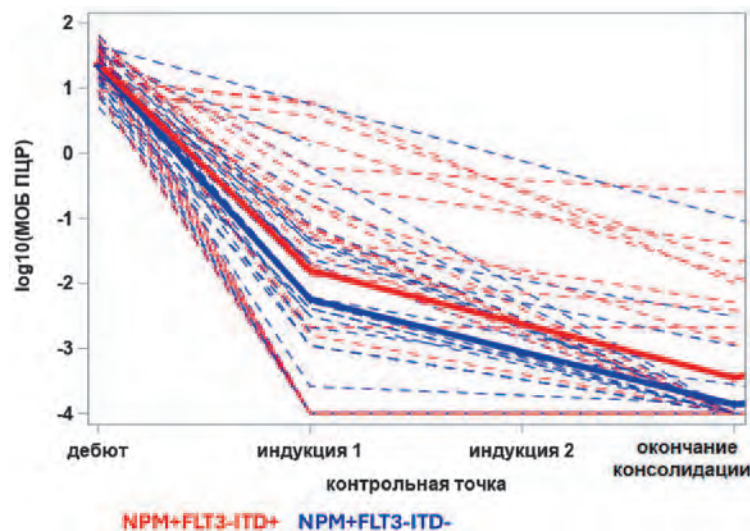
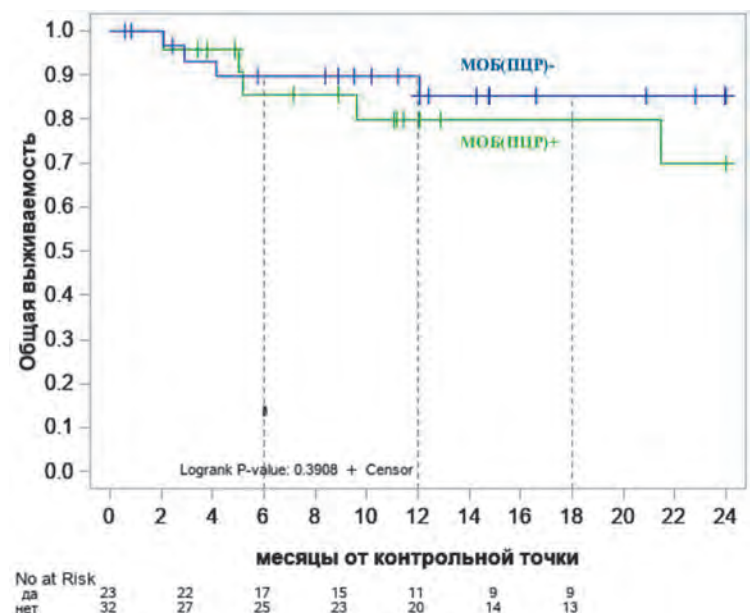
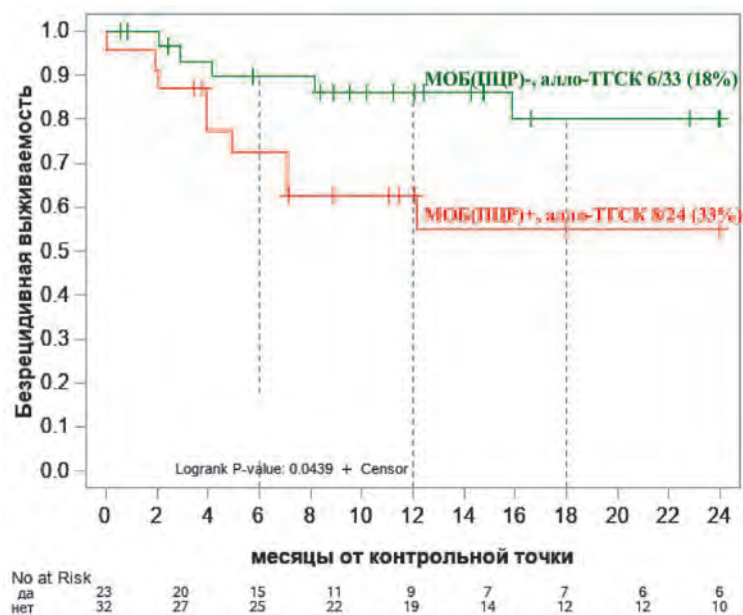
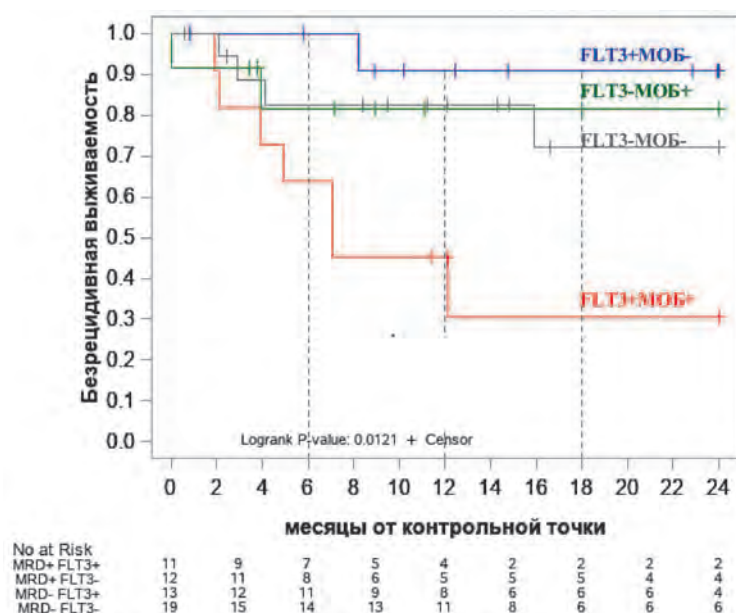
Введение. Несмотря на то что наличие мутированного *NPM1* (*NPM1mut*) является фактором благоприятного прогноза для пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), эта группа весьма гетерогенна. Прогноз у этих пациентов зависит от клиренса минимальной остаточной болезни (МОБ). По данным большинства исследований, недостижение молекулярной ремиссии после двух курсов повышает риск рецидива.

Цель работы. Оценить прогностическое значение персистенции МОБ после окончания двух курсов программного лечения на протоколе «ОМЛ-21» у пациентов с ОМЛ *NPM1mut*.

Материалы и методы. В проспективное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование «ОМЛ-21» с января 2021 по сентябрь 2025 года включено 64 пациента с ОМЛ *NPM1mut*. В анализ вошли пациенты, чей МОБ-статус был оценен методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в костном мозге после второго интенсивного курса (57 человек). МОБ-негативностью (МОБ(ПЦР)⁻) считалось полное отсутствие копий *NPM1mut*. Мужчин 26, женщин 31, М_е возраста 31 (19–58). У 53 пациентов при стандартном цитогенетическом исследовании был подтвержден нормальный кариотип, у 4 выявлены

аномалии кариотипа, относящиеся к группе промежуточного прогноза. У 25/57 мутация *NPM1* сочеталась с мутацией *FLT3*-ITD. Проанализировано влияние на прогноз коммутации, выявленной в дебюте ОМЛ. Также проведена сравнительная оценка двух методов детекции МОБ: аллель-специфичной ПЦР и многопараметровой проточной цитофлуориметрии с одновременным определением лейкоз-ассоциированного иммунофенотипа и аномальных паттернов дифференцировки.

Результаты и обсуждение. 33/57 пациента (58%) достигли молекулярной ремиссии (МОБ(ПЦР)⁻) после второго курса индукции (рис. 1), 6/33 (18%) выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в первой ремиссии (ПР). В группе МОБ(ПЦР)⁺ алло-ТГСК была выполнена 8/24 (33%) пациентам в ПР, у 2/24 после констатации МОБ(ИФТ)-рецидива. На сроке наблюдения 18 месяцев безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе МОБ(ПЦР)⁻ составила 80% против 55% в группе

Рис. 1. Клиренс опухолевого транскрипта *NPM1* в контрольные точки на протоколе «ОМЛ-21»Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с ОМЛ *NPM1mut* в зависимости от статуса МОБ(ПЦР) после второго курса терапииРис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов с ОМЛ *NPM1mut* в зависимости от статуса МОБ(ПЦР) после второго курса терапииРис. 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса МОБ(ПЦР) после второго курса терапии и коммутации *FLT3*-ITD в дебюте

МОБ(ПЦР)⁺ ($p = 0,04$) (рис. 2). Отличий в общей выживаемости (ОВ) не выявлено (85% против 80% соответственно, $p = 0,04$) (рис. 3). БРВ на сроке 18 месяцев в группе FLT3+МОБ(ПЦР)⁺ = 30%, FLT3-МОБ(ПЦР)⁺ = 81%, FLT3+МОБ(ПЦР)⁻ = 91%, FLT3-МОБ(ПЦР)⁻ = 72% ($p = 0,01$) (рис. 4). При анализе прогноза в зависимости от МОБ-статуса после второго курса, определенного двумя методами (ИФТ и ПЦР), мы обнаружили, что в случае ИФТ+ПЦР⁺ риск неблагоприятного события в 11 раз выше по отношению к ИФТ-ПЦР⁻ ($p = 0,0007$). В случае ИФТ-ПЦР⁺ мы не видим значимых различий от группы ИФТ-ПЦР⁻ ($p = 0,5$) (рис. 5).

Заключение. У пациентов с ОМЛ NPM1mut при анализе БРВ с учетом коммутации FLT3 и данных проточной цитофлуориметрии мы не увидели значимого влияния МОБ(ПЦР)-статуса ($p = 0,5$). Отмечена прогностическая ценность сочетания методов проточной цитофлуориметрии и количественной ПЦР в диагностике МОБ, а также необходимость определения на более крупной выборке допустимого порога копий NPM1mut перед окончанием интенсивной части терапии. Наибольший риск рецидива отмечен при сочетании мутации FLT3 с персистенцией МОБ.

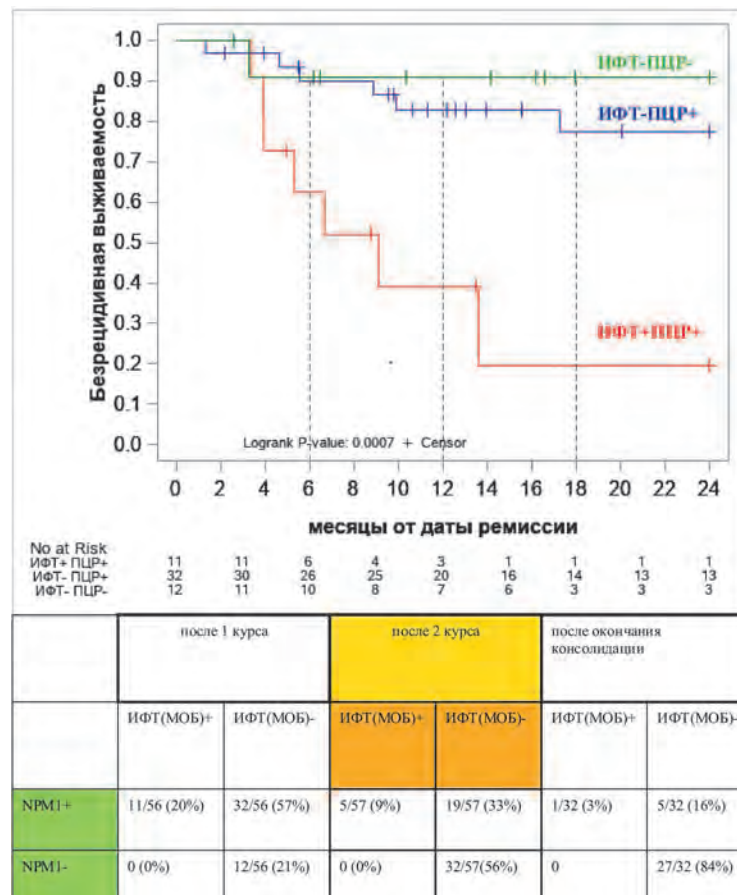


Рис. 5. Взаимосвязь методов ИФТ и ПЦР при определении МОБ. Безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса МОБ, определенного двумя методами, после второго курса терапии

Звонков Е.Е.^{1,2}, Королева Д.А.^{1,2}, Щецова О.О.¹, Дроков М.Ю.¹, Галстян Г.М.¹, Кузьмина Л.А.¹, Обухова Т.Н.¹, Ковригина А.М.¹, Бидерман Б.В.¹, Судариков А.Б.¹, Паровичникова Е.Н.^{1,2}

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМой ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ ПО ПРОТОКОЛУ «ЛКМ-2016»

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. В 2016 году в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для лечения больных лимфомой из клеток мантии (ЛКМ) был разработан протокол «ЛКМ-2016». В зависимости от группы риска было выделено 3 когорты больных: 1 — без факторов неблагоприятного прогноза (ФНП) (группа низкого риска), 2 — с наличием ФНП: бластоидная/плеоморфная морфология, Ki-67 ≥ 30%, делеция 17p13, комплексный кариотип (КК) (группа промежуточного риска), 3 — с наличием мутаций в гене TP53 (группа высокого риска).

Цель работы. Представить долгосрочные результаты терапии больных ЛКМ из разных прогностических групп в рамках протокола «ЛКМ-2016».

Материалы и методы. В период с 2016 по 2025 г. в исследование было включено 92 больных ЛКМ. Средний возраст больных составил 55 (33–74) лет. Соотношение М:Ж = 56 (60%):36 (40%). Стадии по Ann Arbor: 4-я стадия — 86 (93%) больных, 3-я стадия — 1 (1%) больной, 1-я стадия — 5 (6%) больных. Распределение по группам риска: 1-я — 41 (44,5%) больных, 2-я — 31 (33,5%) больной, 3-я — 20 (22%)

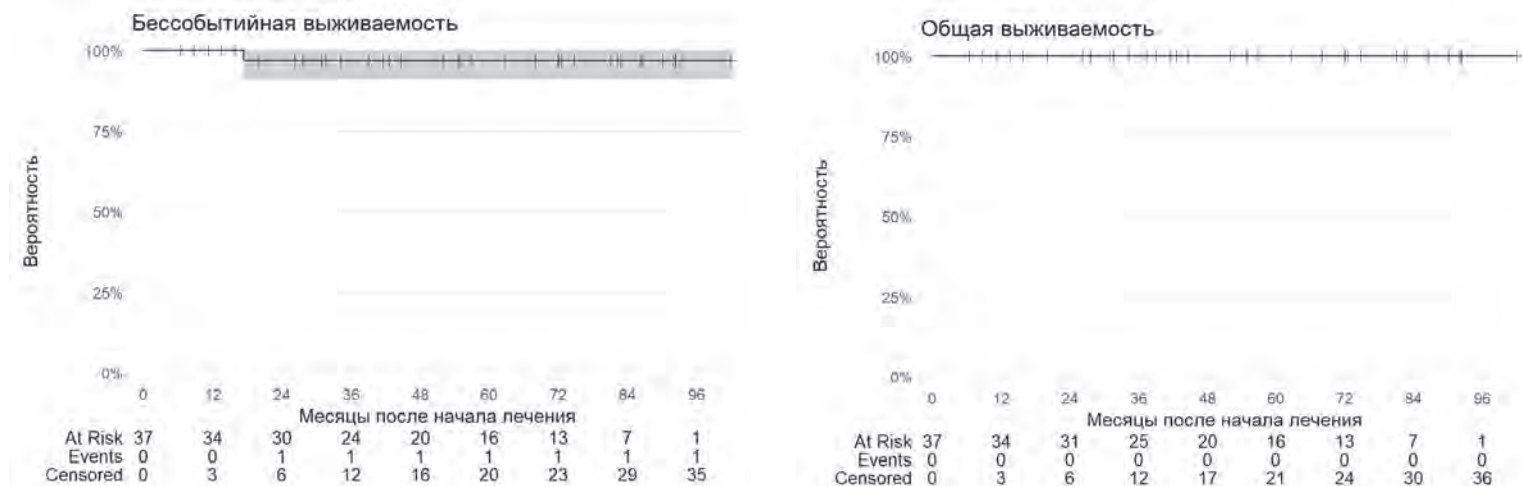


Рис. 1. Пятилетняя БСВ и ОВ больных ЛКМ из 1-й группы низкого риска (без COVID-19)

больных. ФНП во 2-й группе больных: бластоидная морфология — 14 (48%), Ki-67 ≥ 30% — 13/25 (52%), делеция 17p13 — 11 (38%), КК — 16/28 (57%). В 3-й группе больных с мутациями в гене TP53 у 12 (64%), 9/16 (53%), 10 (50%), 16/18 (88%) больных были выявлены бластоидная морфология, Ki-67 ≥ 30%, делеция 17p13 и КК соответственно.

Результаты и обсуждение. За весь период наблюдения из 92 больных 8 (8%) умерли от COVID-19 в ПР ЛКМ. В 1-й и 2-й группах больных терапия проводилась по ротирующей схеме R-BACN[®]2/R-HAN[®]2, с последующей консолидацией ауто-ТГСК и поддерживающей терапией ритуксимабом в течение 2-х лет. В 1-й группе из 41 больного в 1 случае развился молекулярный рецидив, 4 — погибли в полной ремиссии от COVID-19, живы 37 больных. Пятилетняя БСВ и ОВ в 1-й группе (без COVID-19, n = 37) составила 97 и 100% соответственно

(рис. 1). Во 2-й группе из 31 больного в 10 случаях было констати-ровано Р/Р течение заболевания, 2 — погибли от COVID-19, живы 27 больных. Пятилетняя БСВ и ОВ во 2-й группе (без COVID19, n = 29) составили 67 и 91% соответственно (рис. 2). В 3-й группе больных на индукционном этапе применялись различные комбинации таргет-ных препаратов ± ХТ, алло-ТГСК (10), CAR-T (2). У 10 из 20 больных было отмечено Р/Р течение ЛКМ, 2 — погибли в ПР от COVID-19, живы в ПР — 10 больных (алло-ТГСК — 5, CAR-T — 2, ХТ ± тарге-ты — 3). Пятилетняя БСВ и ОВ составили 35 и 46% соответственно (рис. 3). В общей группе 92 больных ЛКМ 5-л БСВ и ОВ составили 68 и 77% соответственно (рис. 4).

Закключение. В зависимости от наличия ФНП было сформирова-но 3 группы больных ЛКМ. Для больных без ФНП разработанный

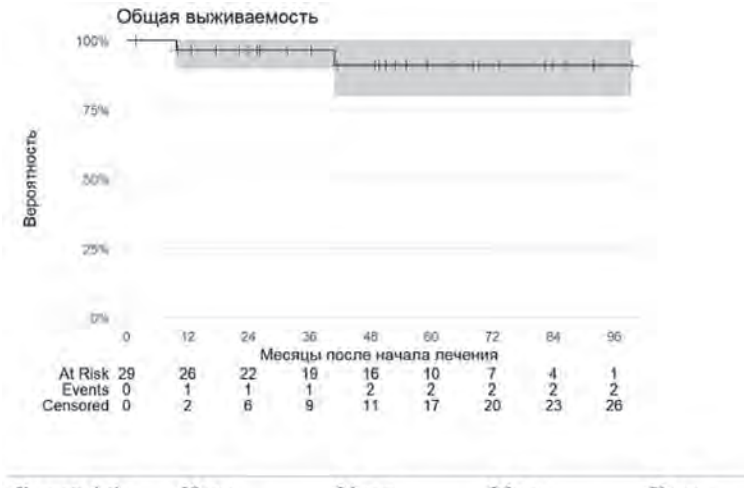
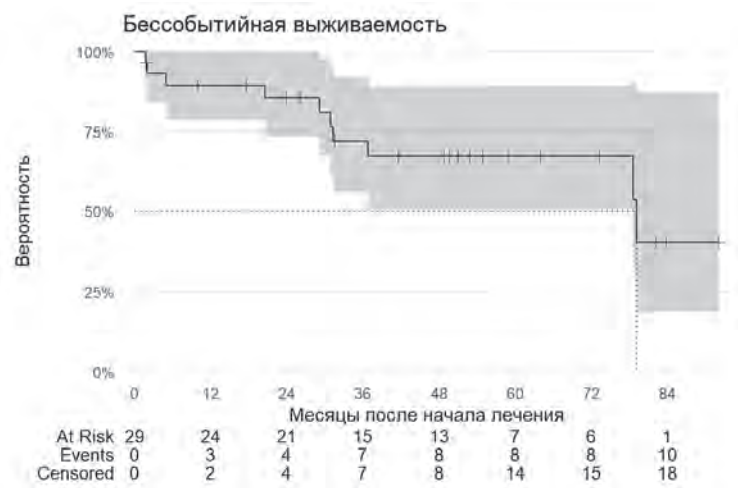


Рис. 2. Пятилетняя БСВ и ОВ больных ЛКМ из 2-й группы промежуточного риска (без COVID-19)

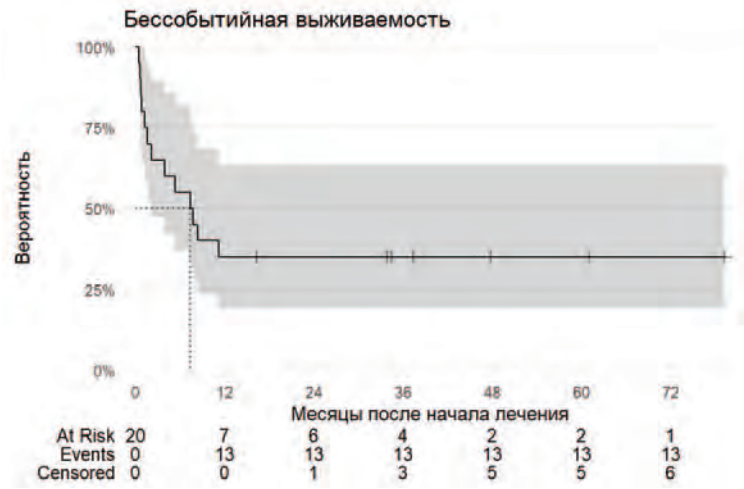
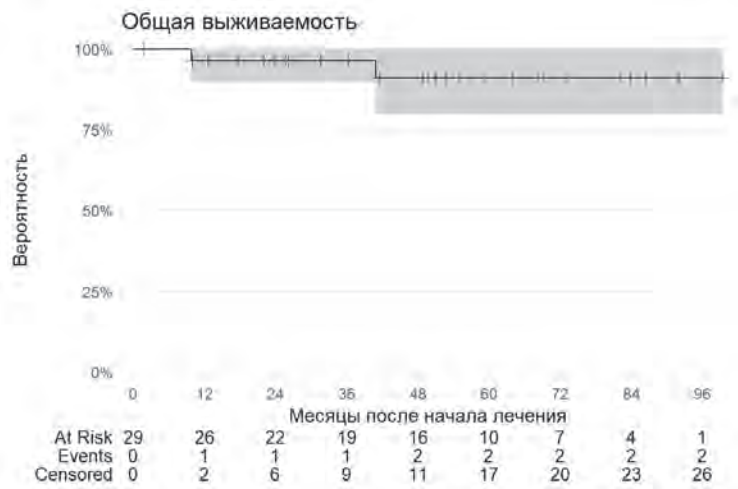


Рис. 3. Пятилетняя БСВ и ОВ больных ЛКМ из 3-й группы высокого риска

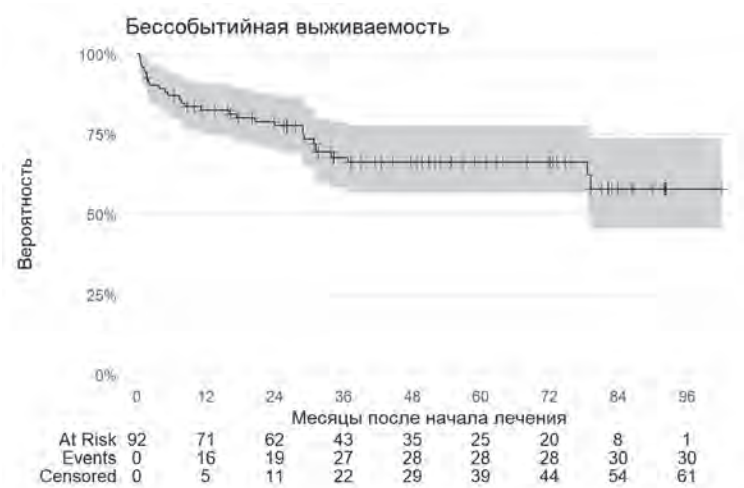
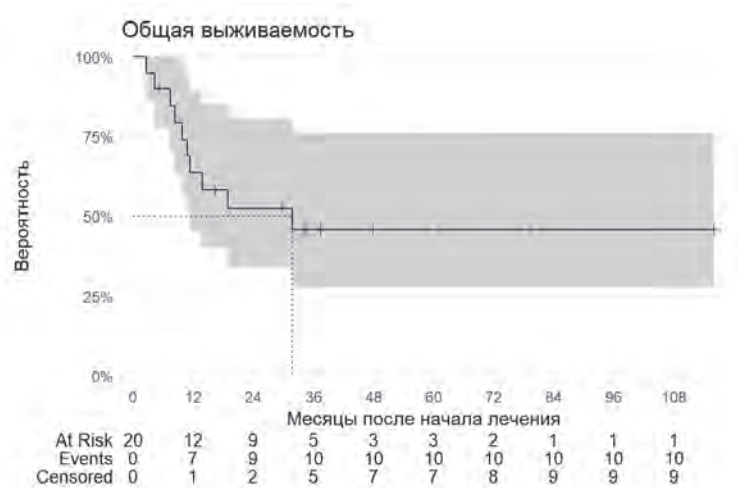


Рис. 4. Пятилетняя БСВ и ОВ в общей группе больных ЛКМ

протокол терапии продемонстрировал высокую эффективность и вероятность полного излечения ЛКМ. Для больных из 2-й группы промежуточного риска целесообразна разработка МОБ-ориентированных подходов к лечению и интеграция таргетных препаратов (ингибиторы БТК, BCL2) в индукционные схемы терапии с последующей консолидацией ауто-ТГСК/ CAR-T-клеточной терапии в зависимости от глубины противоопухолевого ответа. Для больных с мутациями в гене *TP53* потенциально излечивающей опцией остается только комбинация таргетной и клеточной терапии в первой линии лечения. На основании полученных данных планируется инициация нового протокола «ЛКМ-2026» (таблица).

Таблица. Дизайн протокола «ЛКМ-2026» для молодых больных ЛКМ

Группа низкого риска	Группа промежуточного риска	Группа высокого риска
Нет факторов неблагоприятного прогноза	Бластоидный/плеоморфный вариант Ki-67 более 30%, bulky disease MIP1/MIP1b/cMIP1 high (6, 2 балла), del 17p13 Комплексный кариотип Del CDKN2A/B t 8q24, amp 8q Mut/del ATM mut NCD2, SMARCA4NOTCH1/2, UBR5, FAT1, POT1, KMT2D, BIRC3 Del1p, del8p, del6q, del13q amp 13q, amp 3q, amp 12q	Мутации в гене <i>TP53</i> ** Биаллельная del17p13
R-BAC№2/R-HAN№2		CD20 + иБТК + иBCL2
Ауто-ТГСК		
M R 2 года +/- иБТК для группы промежуточного риска	R/G-BAC№2/R/G-DHAP№2 + иБТК + иBCL2 МОБ- Контроль МОБ, ПЭТ после 2 курсов	МОБ+ CAR-T Алло-ТГСК BiTe

Зеркаленкова Е.А., Абасов Р.Х., Матвеев Е.В., Ильясова К.Р., Калинина И.И., Масчан М.А.

ПЕРЕСТРОЙКИ ГЕНА *KMT2A* ПРИ ОМЛ У ДЕТЕЙ – ОПРЕДЕЛЕНИЕ В ДАННЫХ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Рекуррентные хромосомные транслокации, приводящие к формированию химерных генов, являются ведущим механизмом патогенеза острых лейкозов (ОЛ) у детей; особое внимание отводится перестройкам гена *KMT2A* в силу их частой встречаемости, большого количества генов-партнеров и локализаций точек разрыва.

Цель работы. Выявление перестроек *KMT2A* в образцах костного мозга от пациентов с ОЛ, для которых была проведена диагностика в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева ($n = 942$).

Материалы и методы. Основными вариантами ОЛ были острый миелоидный лейкоз (ОМЛ, $n = 473$) и ОЛЛ из В-клеточных предшественников (ВП-ОЛЛ, $n = 367$). Определение характера перестройки гена *KMT2A* включало стандартное кариотипирование ($n = 940$), исследование методом FISH ($n = 922$), ОТ-ПЦР ($n = 782$), секвенирование по Сэнгеру ($n = 522$), LDI-PCR ($n = 58$), высокопроизводительное секвенирование ДНК с *KMT2A*-таргетной панелью ($n = 284$), РНК-секвенирование ($n = 67$), а также полногеномное секвенирование (WGS) в рамках национальной генетической инициативы «100 000+Я» ($n = 417$).

Результаты и обсуждение. Идентифицировать характер перестройки гена *KMT2A* удалось в 898 образцах из 942 (95,3%). Было выявлено 42 прямых *KMT2A*-химерных гена (894 случая), 2 случая с прямой перестройкой с некодирующей ДНК и 2 случая с только обратной перестройкой. Наиболее частыми генами-партнерами явились *MLLT3* ($n = 279$, 29,2%), *AFF1* ($n = 198$, 20,7%), *MLLT10* ($n = 146$, 15,3%) и *MLLT1* ($n = 117$, 12,2%), причем *MLLT3* и *MLLT10* преобладали про ОМЛ, а *AFF1* и *MLLT1* — при ОЛЛ. Гены-партнеры *AFDN*, *MLLT1*, *SEPTIN6* были практически эксклюзивными для пациентов старше 1 года, *MLLT11* — напротив, для пациентов первого года жизни. В ходе исследования были выявлены новые гены-партнеры *KMT2A* — *MARK2*, *PELP1*, *DDX10*, *SORBS1*, *MRTF6*. Идентифицировать локализацию точки разрыва гена *KMT2A* удалось в 840 образцах из 898 (93,5%). В 781 случае она приходилась на главный кластер точек разрыва (интроны 8–12, 95,7%); чаще всего были вовлечены интроны 9

($n = 336$, 39,2%), 10 ($n = 229$, 26,7%) и 11 ($n = 222$, 25,8%). При этом *AFF1* и *MLLT1* были ассоциированы с интроном 11 (58 из 144, 36 из 102), *MLLT3* и *MLLT10* — с интроном 9 (99 из 244, 62 из 133). Точки разрыва в минорном кластере (интроны 21–23) были ассоциированы с *AFDN* ($n = 5$) и *USP2* ($n = 8$). Полностью структуру перестроек *KMT2A* описали у 425 образцов методом WGS. Перестройки были

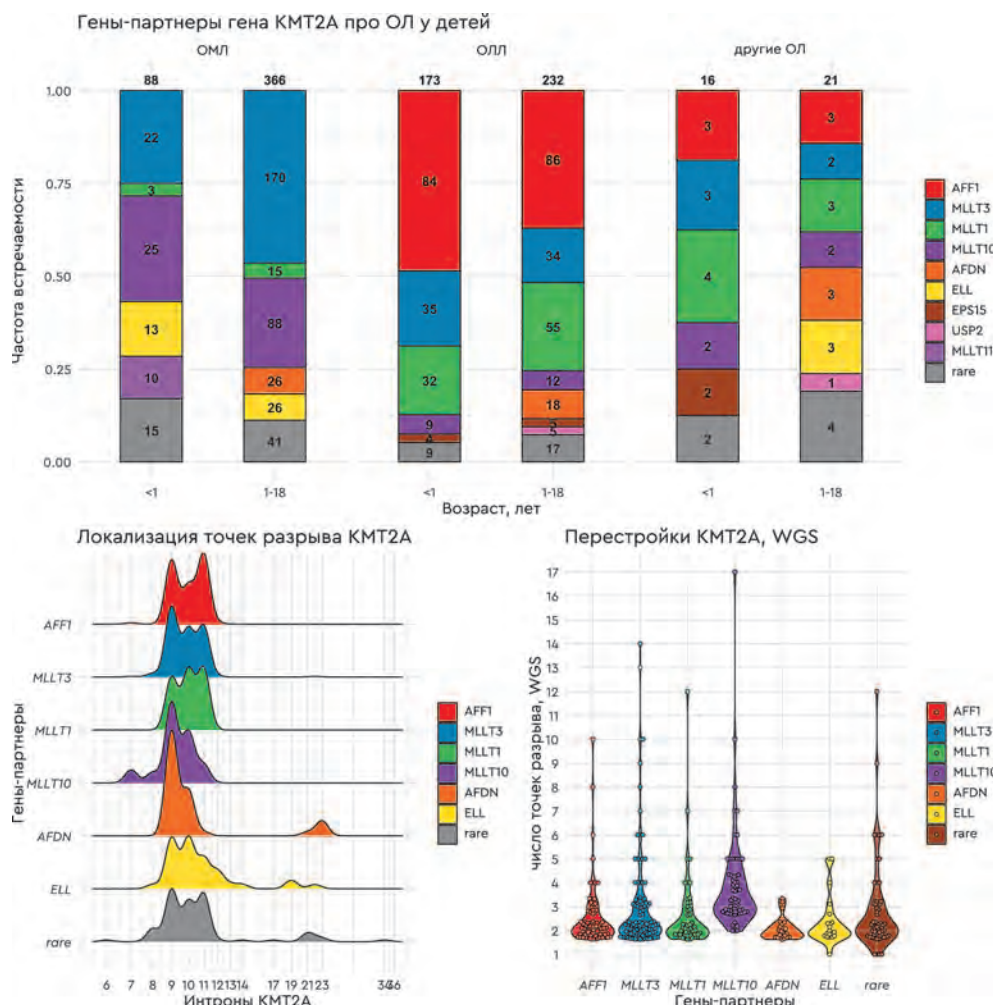


Рис. Молекулярно-генетическая характеристика ОЛ детского возраста с перестройками гена *KMT2A*

представлены простыми ($n = 261, 61,4\%$), одношаговыми ($n = 5, 1,1\%$) и комплексными ($n = 159, 37,4\%$) событиями. Комплексные перестройки преобладали у случаев с *KMT2A::MLLT10* (62 против 7), простые — при *KMT2A::MLLT3* (80 против 36, 69,8%) и *KMT2A::AFF1* (63 против 19). Медиана числа слияний в составе сложных транслокаций составила 6, а максимальное число — 17 (для случая с *KMT2A::MLLT10*). В ходе работы было обнаружено 16 случаев крипточеских перестроек

KMT2A, что явилось основанием для рестратификации пациентов в группу высокого риска.

Заключение. Найденные последовательности *KMT2A*-химерных генов были использованы для определения минимальной остаточной болезни (МОБ) методом ОТ-ПЦР. Так, персистенция ПЦР-МОБ показала значимое влияние на бессобытийную выживаемость в протоколе ОМЛ-МРД-2018 ($36,0 \pm 10,4\%$ vs $26,4 \pm 12,8\%$, $p = 0,024$).

Зозуля Н.И.^{1,2}, Суренков А.А.¹, Двирник В.Н.¹

ЭМИЦИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ РЕФРАКТЕРНОЙ ПРИОБРЕТЕННОЙ ГЕМОФИЛИИ: ОТ ФУЛЬМИНАНТНОГО ТЕЧЕНИЯ К КОНТРОЛИРУЕМОМУ СОСТОЯНИЮ (5-ЛЕТНИЙ ОПЫТ НАБЛЮДЕНИЯ)

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Приобретенная гемофилия (ПГ) остается жизнеугрожающим состоянием со смертностью до 48%, поражающим преимущественно коморбидных пациентов старшей возрастной группы (медиана возраста 78 лет). Традиционная тактика эрадикации ингибитора с применением иммуносупрессивной терапии (ИСТ) имеет критические ограничения: смертность от инфекционных осложнений на фоне ИСТ (до 19,2% всех летальных исходов) парадоксально превышает летальность от геморрагических событий (2,9–9%). При этом даже после успешной ИСТ остается риск рецидива ингибитора после отмены терапии (до 25,8%). Однако данные о долгосрочной стратегии ведения таких резистентных пациентов в реальной практике остаются единичными. В этом контексте применение эмицизумаба рассматривается как стратегия смены парадигмы, позволяющая трансформировать ПГ из фульминантного, часто фатального, заболевания в контролируемое состояние без рисков, ассоциированных с агрессивной ИСТ.

Цель работы. Представить опыт длительного (до 5,5 года) применения эмицизумаба у пациентов с резистентной формой ПГ.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ клинических исходов у трех пациенток (возраст 34, 45 и 55 лет) с ПГ, резистентной к комбинированной ИСТ (таблица). Ввиду невозможности достижения эрадикации ингибитора и сохраняющегося геморрагического синдрома при проведении терапии препаратами шунтирующего действия пациентки были переведены на профилактику эмицизумабом (3 мг/кг каждые 2 недели) в режиме монотерапии с отменой ИСТ. Оценивалась долгосрочная безопасность и устойчивость

эффективности профилактики кровотечений в условиях персистенции высоких титров ингибитора фактора VIII (FVIII).

Результаты и обсуждение. За период наблюдения (суммарно 13,5 пациенто-лет) терапия эмицизумабом обеспечила эффективный контроль заболевания, полное отсутствие спонтанных и жизнеугрожающих кровотечений у всех пациенток. Изменился характер потребления препаратов шунтирующего действия: их применение перешло из режима профилактического (каждый 2–3-й день) введения в режим терапии по требованию при травмах/вмешательствах. Ключевым наблюдением стала диссоциация между лабораторной активностью заболевания и клиническим статусом: эффективность терапии эмицизумабом сохранялась независимо от колебаний титра ингибитора FVIII (12–19 000 БЕ). Новых сигналов безопасности при длительном применении (до 5,5 года) у пациенток с ПГ не зарегистрировано, тромботических событий и случаев тромботической микроангиопатии, несмотря на отягощенный коморбидный статус и периодическое совместное применение с шунтирующими агентами, не было.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможности смены терапевтической парадигмы в лечении ПГ. Долгосрочная профилактика эмицизумабом демонстрирует удовлетворительный профиль эффективности и безопасности, позволяющий рассматривать ее как стратегию длительного контроля заболевания у пациентов, не отвечающих на ИСТ, в том числе у пациентов с экстремально высоким титром ингибиторов FVIII. Эмицизумаб позволяет трансформировать ПГ в управляемое заболевание с возможностью проведения домашнего лечения, даже если эрадикация ингибитора не достигнута.

Таблица. Характеристика пациентов

Пациент/возраст	Анамнез (до старта терапии эмицизумабом)	Динамика ингибитора на фоне терапии эмицизумабом (БЕ/мл)	Динамика активности FVIII на фоне терапии эмицизумабом (%)	Длительность терапии эмицизумабом	Статус терапии эмицизумабом
№ 1 (45 лет)	2 курса ИСТ, без эффекта	22 → 96 ↑	0,9 → 0,5 ↓	3,5 года	Монотерапия (ИСТ отменена)
№ 2 (55 лет)	1 курс ИСТ, без эффекта	12 → 19 000 ↑	2,4 → 0 ↓	5,5 года	Монотерапия (ИСТ отменена)
№ 3 (34 года)	2 курса ИСТ, без эффекта	1740 → 0 → 4 (рецидив)	0,3 → 24,6 → 6,2 → 3,9 ↑	4,5 года*	Монотерапия (ИСТ отменена)

Ильясова К.Р., Казакова А.Н., Козеев В.А., Матвеев Е.В., Абасов Р.Х., Масчан М.А., Зеркаленкова Е.А.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ КРИПТИЧЕСКИХ ПЕРЕСТРОЕК ВСЛ11В В ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Перестройки BCL11B определяют класс так называемых «незрелых лейкозов». Их выявление стандартными методами затруднено в связи с частой реализацией через механизмы захвата энхансеров и отсутствием химерных транскриптов в большинстве случаев. Полногеномное секвенирование (ПГС) обеспечивает комплексный и наиболее чувствительный подход для детекции таких крипточеских структурных вариантов.

Цель работы. Оценить молекулярно-генетические характеристики перестроек BCL11B, включая картирование точек разрывов и определение спектра генов-партнеров, а также разработать рекомендации по их молекулярной диагностике.

Материалы и методы. Пациенты с острыми лейкозами, прошедших диагностику в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, включались в исследование при наличии доказательств структурных изменений региона 14q32/BCL11B, выявленных методом ПГС и/или FISH с ДНК-зондом на разрыв BCL11B. Всего было проанализировано 38 образцов от 35 пациентов, включая три пары инициальный образец-рецидив. ПГС-библиотеки готовили и секвенировали

на платформе DNBSEQ-T7 (150x2), с медианным покрытием 100x и 98,7% генома. Выравнивание проводили на GRCh38 с помощью BWA; структурные варианты выявляли алгоритмом MANTA, просматривали в IGV и подтверждали FISH.

Результаты и обсуждение. ПГС было выполнено для 30 из 38 случаев, и структурные варианты, затрагивающие BCL11B, были выявлены во всех исследованных образцах. Картирование точек разрыва у пациентов с данными ПГС выявило две основные области относительно сайта начала транскрипции гена BCL11B (рисунки): 1) ультрапроксимальный downstream-кластер на расстоянии 0–45 kb (GRCh38: chr14:99 227 197-99 271 697), включающий 13/30 случаев (43%); 2) крупный дистальный downstream-кластер на расстоянии 410–1006 kb (GRCh38: chr14:98 266 197–98 862 197), включающий 17/30 случаев (57%). Эти дистальные зоны разрывов ранее не описаны в литературе и расположены далеко вне области охвата стандартных FISH-зондов на разрыв BCL11B. Оба класса перестроек продемонстрировали четкое различие в партнерских локусах: 1) ультрапроксимальный класс, доминировали перестройки с участием 6q25.3 (10/13, 73%),

что согласуется с включением регуляторных элементов в промоторную область гена; 2) дистальный класс характеризовался частым включением 5q35.1 региона (12/17, 73%), а также перестройками с участием 7p15.2 и ранее не описанными регионами 16q24.1 и 12q13.13. Большинство дистальных точек разрыва приходилось на единый энхансерный домен 5q35.1, что указывает на общий механизм, связанный с захватом супер-энхансера MEF2C/NSD1. Сравнение ПГС со стандартными методами выявило существенное диагностическое расхождение. Методом FISH были обнаружены 22/38 случаев (58%), включая все ультрапроксимальные перестройки, но не выявлено большинство дистальных событий. ПГС выявил 30/30 доступных для анализа случаев, включая 16 FISH-негативных или недиагностируемых случаев. Кариотип имел крайне низкую чувствительность — 4/32 (12,5%) выявленных случаев.

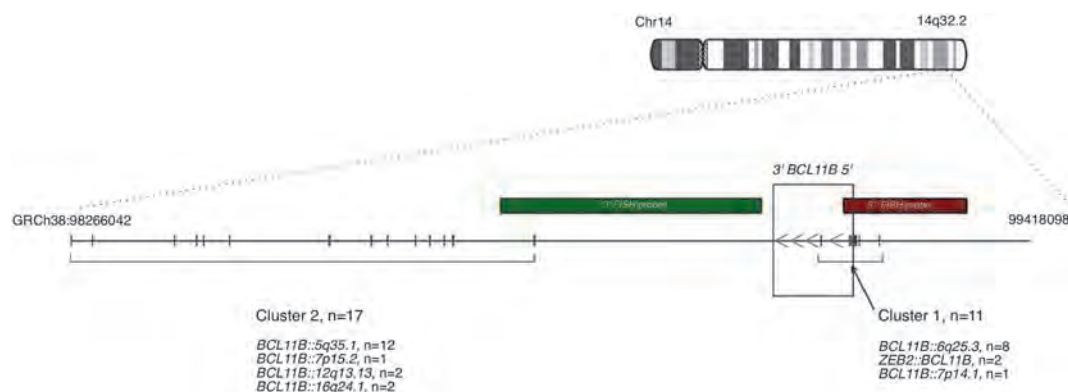


Рис. Спектр разрывов региона 14q32.2/BCL11B. FISH зонд на разрыв BCL11B (Empire Genomics, USA)

Калмыкова О.С.

АЛЛОИММУНИЗАЦИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ ТРАНСФУЗИЯХ ЭРИТРОЦИТСОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Предтрансфузионные иммуногематологические исследования, проводимые *in vitro*, направлены на предупреждение иммунологической несовместимости донора и реципиента и призваны минимизировать риски развития посттрансфузионных реакций и осложнений. Развитие прецизионной трансфузиологии оказывает существенное влияние на количественные и качественные сдвиги процессов аллоиммунизации и развития посттрансфузионных реакций и осложнений при множественных трансфузиях.

Цель работы. Анализ превентивных мер по снижению рисков аллоиммунизации и посттрансфузионных гемолитических реакций и осложнений у гематологических больных, поступивших в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за последние 5 лет.

Материалы и методы. Фенотипирование эритроцитов и определение антиэритроцитарных аллоантител проводили методами агглютинации в гелевых картах Bio-Rad и методами адгезии на твердой фазе Capture-R Immucor Galileo Neo. Антисыворотки и моноклональные реагенты к «редким» группам крови фирмы Antitoxin. Уточняющее генотипирование групп крови проводили методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение. За последние 5 лет в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было проведено около 30 тысяч трансфузий эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. 85% всех предтрансфузионных совмещений проводилось в условиях иммуногематологической лаборатории, что позволило полностью исключить риски острых гемолитических посттрансфузионных реакций и осложнений. Анализ специфичности нерегулярных антиэритроцитарных аллоантител, поступающих в Центр, отражает общие тенденции в России в целом и характеризуется увеличением доли аллоиммунизированных гематологических больных по системам: Кидд, Даффи, MNS, при сохранении относительно высокого индекса аллоиммунизации гематологических больных в последние годы и за счет аллоантител анти-Резус и анти-Келл (рисунок). При этом индекс аллоиммунизации у гематологических больных за 5 лет снизился вдвое, но в последние три года удерживается около значения 1. Для формирования «ходячего банка крови» (WBB — Walking Blood Bank) редких групп крови проведено

широкое фенотипирование 300 кадровых доноров по системам: Кидд, Даффи, MNS, Лютеран, Левис, P1. Эти доноры привлекаются к донации «по требованию». Показано, что генотипирование с помощью секвенирования ДНК доноров по Сэнгеру имеет большое значение для уточнения АВ0 и резус принадлежности, а также при химеризме у реципиента. Генотипирование также может быть использовано для определения полиморфизма по системам: Кидд, Даффи, MNS, и в наших исследованиях соответствие между серологическим фенотипированием и генотипированием по этим системам составляло 100%.

Заключение. Фокус аллоиммунизации при множественных трансфузиях эритроцитов, подобранных по основным трансфузионно опасным антигенам, смещается в сторону «редких» систем групп крови человека: Кидд, Даффи, MNS, что требует подбора по этим аллоспецифичностям. Формирование из кадровых доноров WBB — «ходячего банка крови» редких фенотипов — важно для обеспечения иммунологической безопасности трансфузий. Генотипирование по редким системам групп крови может быть использовано в качестве альтернативы серологическому тестированию.

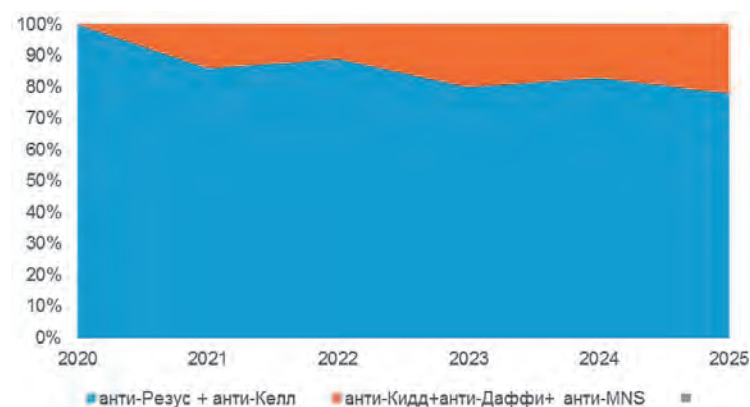


Рис. Специфичность антиэритроцитарных аллоантител, выявленных у гематологических больных

Карпова О.В.¹, Духанина О.Д.¹, Бабушкина А.И.¹, Можжерин Ю.В.², Лысенко М.А.¹, Вторенко В.И.¹, Майорова О.А.³

ИЗМЕНЕНИЯ В СОЦИОДЕМОГРАФИЧЕСКОМ ПОРТРЕТЕ ДОНОРА КРОВИ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ 2014–2024 ГГ.

¹ГБУЗ «МКНИЦ Больница № 52 ДЗМ»; ²ООО «ГЕТСИЭРМ»; ³ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Глобальный рост потребности в трансфузиологической помощи на фоне сохраняющегося дисбаланса между объемами заготовки крови и ее клиническим потреблением (ВОЗ, 2023) делает устойчивое функционирование службы крови приоритетной задачей здравоохранения. Демографические изменения — старение населения и снижение вовлеченности молодежи — оказывают прямое влияние на структуру и надежность донорского пула.

Цель работы. Провести ретроспективный анализ динамики возрастного и гендерного состава доноров, а также оценить лояльность различных демографических групп по данным отделения переливания крови ГБУЗ «МКНИЦ Больница № 52 ДЗМ» за 2014–2024 гг.

Материалы и методы. Выполнен когортный анализ данных из автоматизированной информационной системы трансфузиологии (АИСТ). Проанализированы данные по уникальным донорам с разбивкой по полу и шести возрастным группам: 18–25, 26–30, 31–35, 36–45, 46–55, 56–99 лет. В качестве показателя лояльности использована доля повторных доноров. Статистическая значимость различий между мужчинами и женщинами оценивалась с помощью парного

t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$). Обработка и визуализация данных выполнены в Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. За 10 лет наблюдения произошел кардинальный сдвиг возрастной структуры донорского контингента: доминирующая группа сместилась из категории 18–25 лет (28,3% в 2014 г.) в категорию 36–45 лет, доля которой к 2024 г. составила 30,9% (абсолютный рост на 360%). Наблюдалось также значительное увеличение числа доноров старше 45 лет: на 194% в группе 46–55 лет и на 129% — в группе 56–99 лет (рис. 1). Выявлен полный разворот гендерного соотношения: если в 2014 г. женщины составляли 54,4% доноров, то к 2024 г. их доля сократилась до 41,1%, в то время как доля мужчин выросла до 58,9% — максимальный гендерный разрыв за 10 лет (+17,8%). Период пандемии (2020–2022 гг.) усилил общий рост числа донаций, но не изменил долгосрочные демографические тренды (рис. 2).

Анализ по полу показал:

- среди женщин — выраженный отток молодежи (снижение на 20,8% в группе 18–25 лет к 2024 г.) и концентрация донорства в группах 36–55 лет;

- среди мужчин — устойчивый рост на 237% за 10 лет, формирование ядра донорства в возрасте 31–45 лет и высокая стабильность всех возрастных групп.

Ключевым показателем устойчивости выступила лояльность: доля повторных доноров среди мужчин в возрасте 18–55 лет достоверно превышала таковую у женщин ($p < 0,05$). Наибольший гендерный разрыв в лояльности отмечен в группах 26–35 лет (+4,7–5,1%). В группе 56–99 лет различия оказались статистически незначимыми (рис. 3).

Заключение. Анализ динамики гендерно-возрастной структуры донорского контингента за десятилетие (2014–2024 гг.) выявил устойчивое старение и гендерную трансформацию пула доноров, что соответствует мировым тенденциям. Мужчины в возрасте 31–45 лет составляют наиболее надежное и лояльное ядро донорского контингента. В то же время женский донорский контингент, особенно в молодых возрастных группах, демонстрирует нестабильность. Пандемия COVID-19 оказала лишь временный каталитический эффект на рост донорства, не изменив выявленных демографических трендов.



Рис. 1. Динамика возрастной структуры доноров (абсолютные числа), 2014–2024 гг.

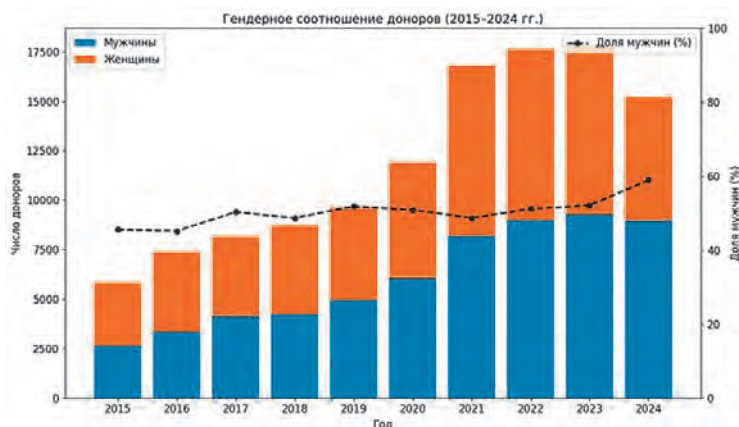


Рис. 2. Гендерное соотношение доноров (2014–2024 гг.)

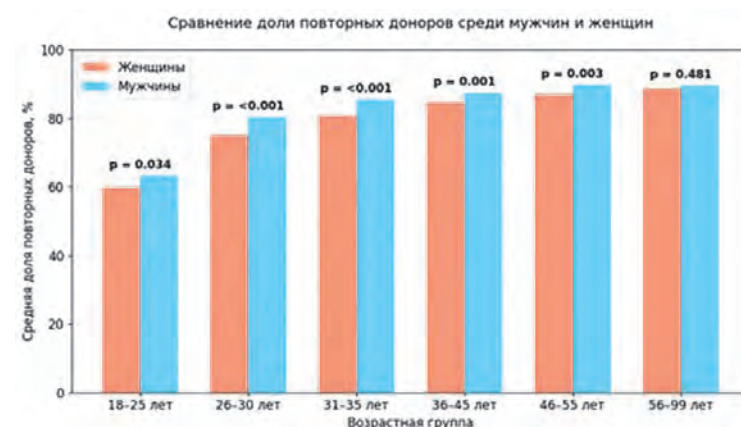


Рис. 3. Статистический анализ доли повторных доноров среди мужчин и женщин (средние значения за 10 лет)

Кашлакова А.И.¹, Дроков М.Ю.¹, Фидарова З.Т.^{1,2}, Горенкова Л.Г.¹, Суримова В.А.¹, Троицкая В.В.^{1,2}, Паровичникова Е.Н.^{1,2}

КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ВЫСОКИХ ДОЗ ДЕЦИТАБИНА И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ТРАНСФУЗИЯМИ ЛИМФОЦИТОВ ДОНОРА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ ВНЕ РЕМИССИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Приблизительно 10–40% пациентов с острыми миелодными лейкозами (ОМЛ) оказываются рефрактерными к терапии. Единственной потенциальной возможностью излечения у таких пациентов является трансплантация аллогенных гемопоэтических

стволовых клеток (алло-ТГСК), однако алло-ТГСК у пациентов вне ремиссии ОМЛ при использовании типовых подходов неэффективна. Возможным решением проблемы представляется разработка новых подходов к алло-ТГСК.

Цель работы. Изучить эффективность и безопасность применения кондиционирования с включением высоких доз децитабина (MegaDAC) и поддерживающей терапии трансфузиями лимфоцитов донора (ТЛД) при алло-ТГСК у пациентов вне ремиссии ОМЛ.

Материалы и методы. Предполагается, что потенциальное действие децитабина — усиление эффекта «трансплантат против лейкоза» за счет активации экспрессии антионкогенов и антигенов на поверхности опухолевых клеток, а также усиления цитотоксического действия бусульфана. Предлагаемый нами протокол представляет модифицированную версию протокола NCT03799224, подразумевающего включение в кондиционирование блока MegaDAC (за 2 дня) и блока цитарабина в суммарной дозе 8 г/м² (за 2 дня). Итоговая схема кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) представлена на рис. 1. Профилактику рецидивов после алло-ТГСК осуществляли посредством ТЛД каждые 7 дней начиная с +7 дня после алло-ТГСК. В протокол было включено 5 пациентов с рефрактерным течением ОМЛ.

Результаты и обсуждение. Все пациенты перенесли блок MegaDAC удовлетворительно, без нежелательных явлений. У всех 5 пациентов, включенных в анализ, к +28 дню были достигнуты полная ремиссия (ПР) и приживление трансплантата, у 4 — полный донорский химеризм, у 1 — смешанный химеризм 93%. План введения ТЛД (1 раз в 7 дней с +7 дня, минимум 6 введений) был выполнен лишь у 2 пациентов, у 3 пациентов ТЛД были приостановлены после 2–3 введений в связи с развитием оРТПХ (кожи, кишечника). У 3 из 5 пациентов в первые 3 месяца развился рецидив ОМЛ, 1 пациентка наблюдается в ПР на сроке наблюдения +3 месяца, 1 — на сроке +1 месяц (рис. 2). Исходный протокол NCT03799224 был деинтенсифицирован (исключен блок

цитарабина) в связи с потенциальной токсичностью комбинации MegaDAC+цитарабин, однако полученные нами результаты свидетельствуют о недостаточной эффективности только лишь MegaDAC. ТЛД также не оказали видимого противоопухолевого эффекта.

Закключение. Хотя кондиционирование с включением MegaDAC продемонстрировало свою безопасность, текущая версия протокола (в том числе поддерживающая терапия ТЛД) показала недостаточную эффективность. Необходима модификация предложенного подхода с целью усиления противоопухолевого эффекта и снижения вероятности развития рецидива после алло-ТГСК.

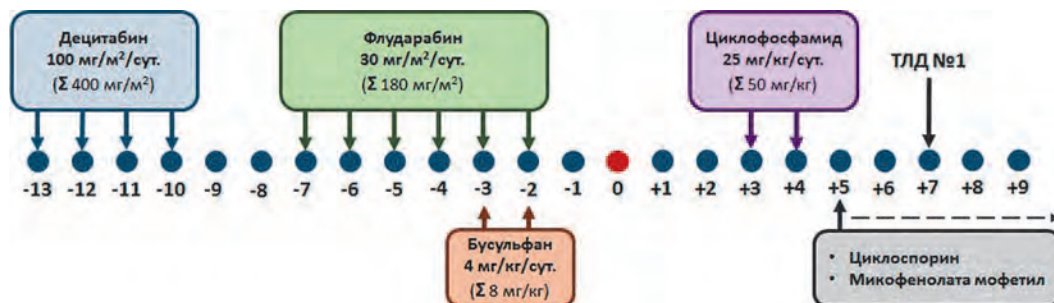


Рис. 1. Схема протокола (кондиционирование «MegaDAC+Flu180+Bu8», профилактика РТПХ «РТ-Су25+CSA+MMF» и профилактика развития рецидива ТЛД)

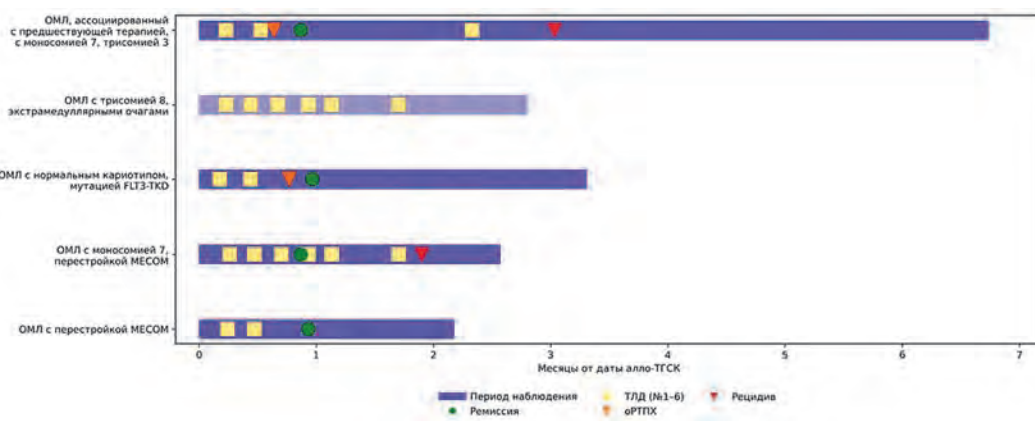


Рис. 2. Результаты алло-ТГСК

Кириенко А.Н., Мотыко Е.В., Кустова Д.В., Леппянен И.В., Иванова К.А., Герт Т.Н., Ефремова Е.В., Мартынкевич И.С.

МУТАЦИИ В ГЕНАХ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ КАК КЛЮЧЕВОЙ КОМПОНЕНТ МУТАЦИОННОГО ЛАНДШАФТА Rh-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

ФГБУ «РосНИИИГТ ФМБА России»

Введение. При Rh-негативных миелопролиферативных новообразованиях (МПН) дополнительные генетические нарушения, особенно в генах эпигенетической регуляции, могут значительно влиять на течение и прогноз. Их значение при различных формах МПН остается недостаточно изученным, особенно с учетом редких эпигенетических вариантов, выявляемых только при расширенном NGS-анализе.

Цель работы. Оценить частоту эпигенетических мутаций при МПН и их связь с клинико-гематологическими характеристиками и исходами.

Материалы и методы. В исследование включено 176 пациентов: ЭТ ($n = 52$), ИП ($n = 49$) и ПМФ ($n = 75$), 19–88 лет ($Me = 54$). Для всех пациентов было выполнено NGS на панели из 118 генов (VAF 3%). Функцию генов определяли с помощью баз данных KEGG и GO, а клиническую значимость мутаций — COSMIC и Franklin. Статистический анализ включал критерии Манна — Уитни, χ^2 и метод Каплана — Мейера.

Результаты и обсуждение. Мутации в генах эпигенетической регуляции (ГЭР) (метилирование DNMT3A/TET2/IDH1/IDH2; хроматин ASXL1/EZH2/PHF6/EP300/SUZ12/ATRX/CREBBP) встречались с различной частотой: ЭТ — 17,3%, ИП — 22,4%, ПМФ — 40,0% ($\chi^2 = 10,1$; $p = 0,006$). Мутации в ГЭР ассоциировались с более старшим возрастом при ЭТ (47 vs 71, $p = 0,007$) и ИП (50 vs 62, $p = 0,005$),

но не при ПМФ (56 vs 56,5 года, $p = 0,31$). При этом мутации в ГЭР ухудшали выживаемость только при ПМФ (ОВ $p = 0,0013$; БПВ $p = 0,013$). Во всех когортах мутации в ГЭР ассоциировались с большей мутационной нагрузкой ($p < 0,001$). Это указывает на то, что клоны с мутациями ГЭР характеризуются более сложным генетическим профилем и накоплением дополнительных патогенных изменений. Наличие мутаций в ГЭР ассоциировалось с изменениями в показателях крови у пациентов с ПМФ и ЭТ. При ПМФ мутации ГЭР ассоциировались со снижением Hb (90 vs 104 г/л; $p = 0,015$) и PLT (269 vs 665 $\times 10^9$ /л; $p = 0,003$); была отмечена тенденция к снижению RBC ($p = 0,052$). У пациентов с ЭТ уровень Hb был ниже у пациентов с эпигенетическими мутациями (109 vs 138 г/л; $p = 0,040$), снижены RBC ($p = 0,049$) и Hct ($p = 0,041$). При ПМФ спленомегалия встречалась чаще при мутациях в ГЭР (75,0% vs 32,6%; $p = 0,0004$), при ИП и ЭТ связи с органомегалией обнаружено не было.

Закключение. Применение расширенной панели секвенирования позволило глубоко охарактеризовать эпигенетический ландшафт МПН и выявить как классические, так и редкие, ранее практически недоступные для рутинной диагностики мутации. Эпигенетические нарушения продемонстрировали выраженную нозологическую специфику и оказались тесно связаны с возрастом пациентов, особенностями клинического фенотипа и увеличением мутационной нагрузки.

Наиболее значимое клиническое влияние отмечено при ПМФ, где мутации в генах эпигенетической регуляции ассоциировались с анемией, тромбоцитопенией, высокой частотой спленомегалии и достоверным ухудшением общей и беспрогрессивной выживаемости.

Полученные данные подчеркивают ключевую роль эпигенетических нарушений в формировании биологической сложности и неблагоприятного течения МПН и демонстрируют необходимость их учета при молекулярной стратификации пациентов.

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЕНЕТОКЛАКС-СОДЕРЖАЩИХ РЕЖИМОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВОМ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА ПОСЛЕ ХИМИОИМУНОТЕРАПИИ: ДАННЫЕ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РОССИИ

¹ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»; ²ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России; ³ГКБ № 52 ДЗМ; ⁴ГБУЗ «ММНКЦ Коммунарка» ДЗМ; ⁵ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; ⁶ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России; ⁷ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; ⁸ФГБОУ ВО «ОРГМУ» Минздрава России; ⁹ФГБУН «КНИИГИПК ФМБА России»; ¹⁰ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» МЗ РТ; ¹¹ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»; ¹²ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница»; ¹³ГБУЗ РКБ ИМ. Г.Г. Куватова; ¹⁴ГБУЗ «Брянская областная больница № 1»; ¹⁵ГБУЗ ЯО «Рыбинская областная больница № 1»; ¹⁶ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ¹⁷ГБУЗ «Краевая клиническая больница»; ¹⁸ГБУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер»; ¹⁹БУ ХМАО–Югры «Сургутская окружная клиническая больница»; ²⁰ГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер»; ²¹ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; ²²ГБУЗ «Центральная городская больница № 7»; ²³ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»; ²⁴ГБУЗ «Краснодарский онкологический диспансер № 1»; ²⁵ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; ²⁶ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»; ²⁷ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2» Минздрава Краснодарского края; ²⁸ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ²⁹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Венетоклакс-содержащие режимы являются эффективной опцией терапии у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в рецидиве после химиоиммунотерапии (ХИТ), включая больных с неблагоприятными биологическими характеристиками. Однако данные реальной клинической практики о долгосрочных исходах и сравнении различных венетоклакс-содержащих схем остаются ограниченными.

Цель работы. Оценить эффективность венетоклакс-содержащих режимов терапии у пациентов с ХЛЛ в рецидиве после ХИТ в условиях реальной клинической практики в России.

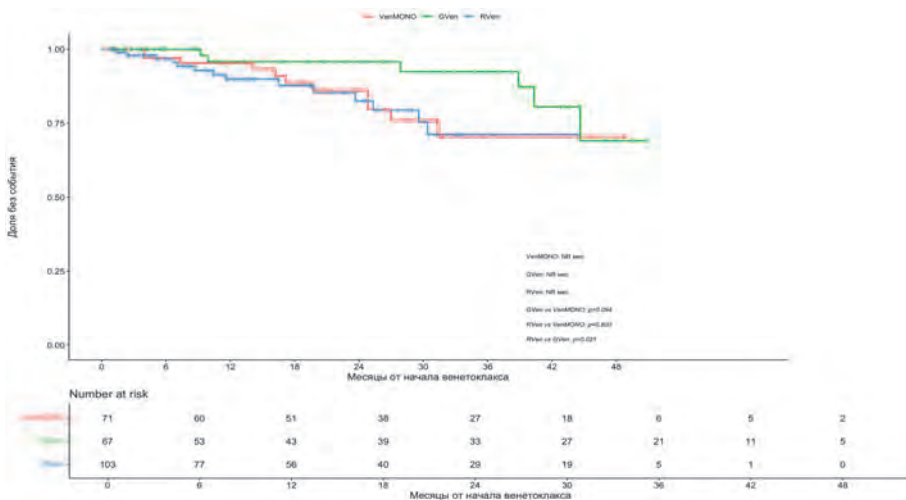


Рис. 1. Беспрогрессивная выживаемость

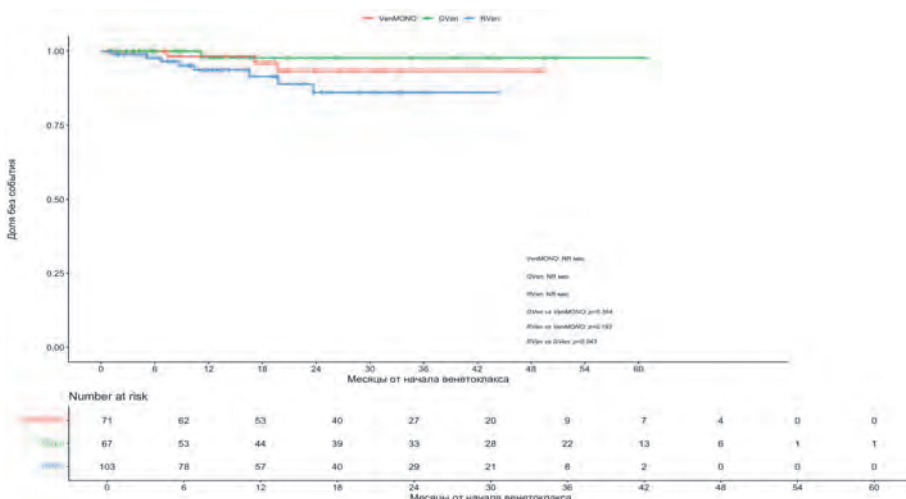


Рис. 2. Общая выживаемость

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены 266 пациентов с ХЛЛ, получавших венетоклакс-содержащие режимы в рецидиве после ХИТ. Данные были собраны из 32 центров 29 регионов России (таблица). Венетоклакс применялся в виде монотерапии (VenMO, $n = 82$) в комбинации с обинутизумабом (GVen, $n = 78$) или ритуксимабом (RVen, $n = 104$). Анализировались общая выживаемость (ОВ), беспрогрессивная выживаемость (БПВ), время до отмены терапии (ВДОТ), а также влияние клинических и биологических факторов на БПВ.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста составила 64 года (разброс 26–86), мужчины — 72% (таблица). Большинство пациентов имели распространенную стадию заболевания (Binet B — 59%, С — 35%). Неблагоприятные биологические факторы встречались часто: делеция 17p выявлена у 26,2% пациентов, немутированный IGHV — у 60,2%. Медиана числа линий терапии в анамнезе составила 2 (1–10). Клинические характеристики были в целом сопоставимы между группами терапии, несмотря на различия по отдельным цитогенетическим параметрам. При медиане наблюдения 19,3 месяца медиана ОВ и БПВ для всей когорты не была достигнута. Медиана ВДОТ составила 24,7 месяца, что отражает преимущественно фиксированную длительность терапии и плановые отмены венетоклакса. При анализе по схемам терапии медиана ОВ и БПВ не была достигнута во всех подгруппах. БПВ ($p = 0,021$, рис. 1) и ОВ ($p = 0,043$, рис. 2) были значительно выше у пациентов на терапии GVen, чем RVen, при отсутствии статистически значимых различий в других попарных сравнениях. В подгрупповом анализе БПВ не выявлено различий в зависимости от наличия делеции 17p, стадии по Binet и ECOG. В то же время неблагоприятное влияние на БПВ оказывали немутированный статус IGHV ($p = 0,029$), наличие bulky-лимфаденопатии (лимфоузлы более 10 см) ($p = 0,0058$), более 1 линии терапии до венетоклакса ($p = 0,00037$) и комплексный кариотип 3 и более ($p = 0,025$).

Заключение. Венетоклакс-содержащие режимы демонстрируют высокую эффективность у пациентов с ХЛЛ в рецидиве после ХИТ, включая больных с неблагоприятными цитогенетическими и молекулярными характеристиками. В подгрупповом анализе схем терапии комбинация VenG ассоциировалась с более высокой БПВ и ОВ по сравнению с VenR. Полученные данные подтверждают устойчивую эффективность венетоклакса в реальной клинической практике и подчеркивают необходимость дальнейших исследований для оптимизации выбора схемы лечения в зависимости от клинического контекста.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристики	Все пациенты	VenMONO	GVen	RVen	p
Всего пациентов	266	82	78	104	
Медиана возраста (разброс)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,605
Мужчины/женщины	192/74	63/19	52/26	75/29	0,359
Стадия по Binet — A	13 (5%)	5 (6%)	4 (5%)	4 (4%)	0,586
Стадия по Binet — B	154 (59%)	48 (59%)	39 (53%)	67 (65%)	
Стадия по Binet — C	91 (35%)	28 (35%)	29 (40%)	32 (31%)	
ECOG 0–1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,405
ECOG 2	44 (85%)	16 (76%)	7 (88%)	20 (91%)	
ECOG 3	8 (15%)	5 (24%)	1 (12%)	2 (9%)	
Иерархическая цитогенетическая группа риска — Делеция 13q	12/110 (10,9%)	5/32 (15,6%)	7/42 (16,7%)	0/35 (0,0%)	0,002
Иерархическая цитогенетическая группа риска — Делеция 11q	13/99 (13,1%)	2/29 (6,9%)	10/40 (25,0%)	1/30 (3,3%)	<0,001
Иерархическая цитогенетическая группа риска — Трисомия 12	8/87 (9,2%)	3/25 (12,0%)	4/37 (10,8%)	1/25 (4,0%)	0,245
Иерархическая цитогенетическая группа риска — Делеция 17p	53/202 (26,2%)	19/62 (30,6%)	15/64 (23,4%)	18/74 (24,3%)	0,603
Немутированный IGHV	160/266 (60,2%)	50/82 (61,0%)	49/78 (62,8%)	60/104 (57,7%)	0,772
Исследование кариотипа — 0–2 нарушения	56 (81%)	12 (80%)	20 (74%)	24 (89%)	0,07
Исследование кариотипа — 3–4 нарушения	5 (7%)	0 (0%)	2 (7%)	3 (11%)	
Исследование кариотипа — 5 и более нарушений	8 (12%)	3 (20%)	5 (19%)	0 (0%)	
Медиана линий в анамнезе (разброс)	2 (1–10)	2 (1–10)	2 (1–6)	2 (1–7)	0,062
Медиана мес. наблюдения (разброс)	645,3 (588,7–663,6)	643,9 (588,7–661,3)	646,4 (613,0–661,4)	644,7 (611,0–663,6)	0,717
Медиана CrCl (разброс)	145 (40–394)	146 (68–319)	144 (73–200)	144 (40–394)	0,745
<70 мл/мин	2/185 (1%)	1/58 (2%)	0/41 (0%)	1/84 (1%)	1
Риск СЛО — высокий	42 (18%)	10 (14%)	11 (15%)	19 (22%)	0,655
Риск СЛО — средний	113 (50%)	36 (51%)	35 (49%)	42 (49%)	
Риск СЛО — низкий	73 (32%)	24 (34%)	25 (35%)	24 (28%)	

Клюхин В.В., Райкина Е.В., Сметанина Н.С.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННОЙ ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Врожденные дизэритропоэтические анемии (CDA) представляют собой группу редких наследственных заболеваний, характеризующихся неэффективным эритропоэзом и различными морфологическими аномалиями эритроидных предшественников. В основе данной группы монолинейных цитопений лежат мутации в генах, ответственных за фундаментальные клеточные функции, включая репарацию ДНК, клеточный цитокинез и везикулярный транспорт. Эти мутации сосредоточены в семи основных генах: *CDAN1*, *C15orf41*, *SEC23B*, *KIF23*, *RACGAP1*, *KLF1* и *GATA1*.

Цель работы. Охарактеризовать спектр найденных вариантов в генах *CDAN1*, *SEC23B*, *KIF23* и *GATA1* у пациентов с CDA I–III и XLTDА, наблюдавшихся в Российской Федерации в 2013–2025 гг.

Материалы и методы. Проанализированы данные пациентов, обращавшихся в наш Центр с неуточненной наследственной гемолитической анемией в период с 2013 по 2025 г. Критерием включения пациентов в исследование было соответствие морфологическим и молекулярно-генетическим диагностическим критериям CDA. Всем пациентам проведен анализ геномной ДНК на платформе NextSeq Illumina методом парно-концевого чтения (120x2bp). Генетические варианты были классифицированы в соответствии с международными рекомендациями American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

Результаты и обсуждение. В исследуемую группу вошли 17 пациентов у которых было найдено 24 варианта. В структуре выборки преобладал CDA II типа ($n = 11$), реже встречались CDA I ($n = 3$), CDA III ($n = 2$) и XLTDА ($n = 1$). Медиана возраста составила 14 лет (7–53 года). Выявленные мутации затрагивали в большей степени экзоны

и в меньшей — интроны. Распределение по зиготности было следующим: CDA I — все компаунд-гетерозиготы; CDA II — 6 гомозигот и 5 компаунд-гетерозигот; CDA III — 2 гетерозиготы; XLTDА — 1 гомозигота. По классификации ACMG 76% ($n = 19$) вариантов были расценены как патогенные и вероятно патогенные, 14% ($n = 6$) — как варианты с неясной значимостью. Идентифицировано 9 новых вариантов: в гене *CDAN1* с.1738A>G (p.S580G), с.2263-2A>G (акцепторный сайт), с.2135A>G (p.Y712C); в гене *SEC23B* с.279+5G>A (донорный сайт), с.962A>G (p.D321G), с.1123A>G (p.M375V), с.1860G>C (p.M620I); в гене *KIF23* с.59C>T (p.T20M), с.601G>C (p.V201L). Шесть из них являлись миссенс-заменами, а три были связаны с нарушениями сплайсинга. В подгруппе с новыми мутациями медиана Hb составила 84 г/л (66–109), MCV 87 фл (67–106), ретикулоцитов 3,9% (1,3–5,9), билирубина 40 мкмоль/л (30,4–45); по степени тяжести анемии: легкая — 3, средней тяжести — 4, тяжелая — 2; трансфузионная зависимость — у 3 из 9 пациентов. По данным компьютерного моделирования вновь выявленные варианты локализовались в функционально значимых областях генов, включая сайты сплайсинга и потенциально критические домены белков, что гипотетически может объяснять наблюдаемые клинико-лабораторные проявления у проанализированных пациентов.

Заключение. Настоящее исследование впервые описывает молекулярно-генетический ландшафт CDA в российской популяции. Идентификация 9 новых вариантов в генах *CDAN1*, *SEC23B* и *KIF23* демонстрирует выраженную генетическую гетерогенность заболевания и подчеркивает ключевую роль NGS-диагностики в верификации диагноза.

Клясова Г.А.¹, Федорова А.В.¹, Хрульнова С.А.¹, Фролова И.Н.¹, Коваль Н.О.¹, Липухин Э.¹, Ветохина А.В.², Молчанова И.В.³,
Куцевалова О.Ю.⁴, Хохлявина Р.М.⁵, Звездкина Г.С.⁶

АЗТРЕОНАМ/АВИБАКТАМ – НОВЫЙ АНТИБИОТИК ВЫБОРА В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ГБУЗ ИОКБ; ³ГБУЗ «ЧОКБ»; ⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России; ⁵ГБУЗ «ТОДКБ»; ⁶ГБУЗ «ККБ»

Введение. *Klebsiella pneumoniae* с продукцией карбапенемаз относится к ведущим возбудителям тяжелых инфекций в стационаре с высокой частотой летальности, прежде всего по причине высокой резистентности их ко многим антибиотикам.

Цель работы. Изучить чувствительность к антимикробным препаратам *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз, выделенных от больных с гематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Материалом для изучения были *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз, выделенные из гемокультуры ($n = 307$) и жидкости бронхоальвеолярного лаважа ($n = 26$) с 2007 по 2025 г. (январь—октябрь) от больных с гематологическими заболеваниями из разных субъектов России. Чувствительность к антибиотикам определяли методом серийных микроразведений в бульоне, для интерпретации данных использовали критерии EUCAST 2025. Наличие генов карбапенемаз (blaKPC, blaOXA48, blaVIM, blaIMP, blaNDM) определяли методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Всего было изучено 333 штамма *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз, из них 229 (68,8%) имели сериновые карбапенемазы (ОХА-48 или КРС), а 31,2% — металлокарбапенемазы (группы NDM в моноварианте или в сочетании с сериновыми). Все исследуемые карбапенемазопродуцирующие *K. pneumoniae* были чувствительными к азтреонаму/авибактаму и имели низкие значения МПК90 (0,0075 мкг/мл) как для носителей генов сериновых, так и генов металлокарбапенемаз (таблица). Цефтазидим/авибактам проявлял высокую активность *in vitro* против продуцентов сериновых карбапенемаз, только 2 (0,9%) штамма были

резистентными и выделены в 2024 г. Оба этих штамма имели сочетанные групп карбапенемаз (ОХА-48 и КРС), высокие значения МПК цефтазидима/авибактама (64 и >128 мкг/мл). К колистину были резистентными 14,1% штаммов с сопоставимой частотой против сериновых карбапенемаз и металлокарбапенемаз. Резистентность к другим антибиотикам была высокой, включая антипсевдомонадные карбапенемы. К тигециклину нет критериев чувствительности, в то же время МПК90 тигециклина были невысокими, особенно для продуцентов металлокарбапенемаз (0,5 мкг/мл).

Заключение. Наиболее высокая активность *in vitro* определена у нового антибиотика — азтреонама/авибактама против *K. pneumoniae* как с продукцией сериновых карбапенемаз, так и металлокарбапенемаз. Цефтазидим/авибактам сохраняет высокую активность против продуцентов сериновых карбапенемаз *K. pneumoniae*. Азтреонам/авибактам следует рассматривать как препарат выбора для стационаров, где проводится только фенотипическое подтверждение продукции карбапенемаз у *K. pneumoniae* без верификации генов. В клиниках, где детектируют группы генов карбапенемаз в течение нескольких часов следует рассматривать азтреонам/авибактам как препарат выбора для лечения инфекций, вызванных *K. pneumoniae* с продукцией металлокарбапенемаз (NDM), а цефтазидим/авибактам — при продукции сериновых карбапенемаз (КРС или ОХА-48). Эти препараты у больных с нейтропенией могут быть назначены с колистином. Применение тигециклина возможно при МПК антибиотика от 1 мкг/мл и ниже (у всех штаммов такие МПК), но назначение тигециклина в этих случаях проводится в двойной дозировке от рекомендуемой.

Таблица. Резистентность *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз ($n = 333$)

Антибиотик	Резистентность <i>K. pneumoniae</i> с продукцией карбапенемаз					
	Все штаммы, $n = 333$		Сериновые карбапенемазы (ОХА-48 или КРС), $n = 229$		Металлокарбапенемазы (NDM), $n = 104$	
	Резистентность	МПК90, мкг/мл	Резистентность	МПК90, мкг/мл	Резистентность	МПК90, мкг/мл
Азтреонам/Авибактам	0	0,0075	0	0,0075	0	0,0075
Колистин	47 (14,1)	8	36 (15,7)	32	11 (10,6)	4
Цефтазидим/Авибактам	106 (31,8)	>128	2 (0,9)	0,25	104 (100)	>128
Амикацин	187 (56,2)	>128	108 (47,2)	>128	79 (76)	>128
Гентамицин	213 (64)	>128	143 (62,4)	>128	70 (67,3)	>128
Имипенем	205 (61,6)	128	106 (46,3)	64	99 (95,2)	>128
Меропенем	219 (65,8)	>128	122 (53,3)	128	97 (93,3)	>128
Биаленем	Нет критериев	128	Нет критериев	128	Нет критериев	128
Триметоприм/Сульфаметоксазол	249 (74,8)	>128	162 (70,7)	>128	87 (83,7)	>128
Цефепим/Сульбактам	306 (91,9)	>128	202 (88,2)	128	104 (100)	>128
Цефепим	314 (94,3)	>128	210 (91,7)	>128	104 (100)	>128
Цефтазидим	317 (95,2)	>128	213 (93)	>128	104 (100)	>128
Левифлоксацин	323 (97)	128	220 (96,1)	128	103 (99)	128
Пиперацillin/Тазобактам	327 (98,2)	>128	223 (97,4)	>128	104 (100)	>128
Тигециклин	Нет критериев	1	Нет критериев	1	Нет критериев	0,5

Козеев В.А., Абасов Р.Х., Казакова А.Н., Гуржиханова М.Х., Джумагазиева Д.С., Зеркаленкова Е.А., Лагойко С.Н., Чекменева Ю.Ю.,
Румянцева Ю.В., Масчан М.А., Карачунский А.И.

ХАРАКТЕР ХРОСОМНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ВП-ОЛЛ С ВЫСОКОЙ ГИПЕРДИПЛОИДИЕЙ У ДЕТЕЙ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Высокая гипердиплоидия как цитогенетический вариант острого лимфобластного лейкоза из В-клеточных предшественников (ВП-ОЛЛ) у детей определяется наличием 51–67-й хромосом. Данный подтип составляет 30–35% всех случаев ВП-ОЛЛ, являясь наиболее распространенным. Стандартные методы диагностики не всегда позволяют достоверно определить модальное число хромосом и изменение плоидности по отдельным хромосомам. Использование метода полногеномного секвенирования (WGS) обеспечивает точное определение анеуплоидий, что открывает новые возможности для клинической оценки данного генетического варианта ВП-ОЛЛ.

Цель работы. Охарактеризовать численные и структурные аномалии у пациентов с ВП-ОЛЛ с высокой гипердиплоидией с использованием метода WGS.

Материалы и методы. Проанализировано 103 образца костного мозга пациентов с установленным диагнозом ВП-ОЛЛ. Возраст пациентов на момент дебюта находился в диапазоне от 3 месяцев до 17,5 года, медиана возраста составила 4,4 года. Критерий отбора — изменения плоидности по данным стандартного кариотипирования и исследования методом FISH при отсутствии стратифицирующих рекуррентных хромосомных перестроек. Всем образцам выполнено высокопроизводительное секвенирование полного генома (WGS)

в рамках национальной генетической инициативы «100000+Я». Анеуплоидии выявляли методом глубинного прочтения, основанным на корреляции между глубиной покрытия геномного региона и числом его копий.

Результаты и обсуждение. В исследованной когорте модальное число хромосом варьировало от 51 до 64, наибольшее количество случаев составили образцы с числом хромосом, равным 55, — 21 случай (21%). Распределение по модальному числу хромосом представлено на рис. 1. Наиболее частой анеуплоидией явилось увеличение копийности хромосомы 21. Оно было выявлено в 99% случаев — тетрасомия в 75%, трисомия в 18%, пентасомия в 6%. Увеличение копийности

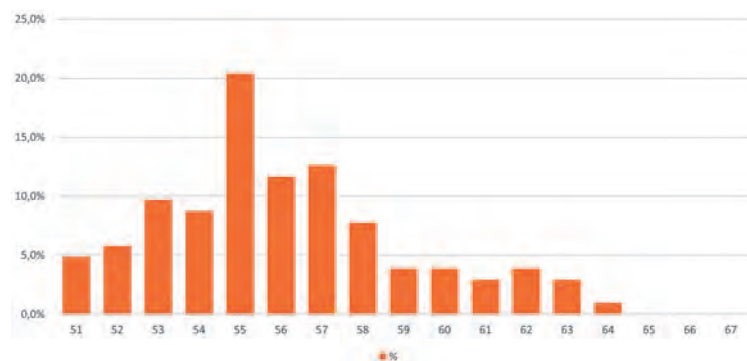


Рис. 1. Модальное число хромосом при ВП-ОЛЛ с высокой гипердиплоидией у детей



Рис. 2. Частота увеличения числа отдельных хромосом при ВП-ОЛЛ с высокой гипердиплоидией у детей. X(f) — увеличение копийности X-хромосомы у девочек, X(m) — у мальчиков. «Трисомия» и «Тетрасомия» X(m) и Y соответствуют одной и двум дополнительным копиям соответственно

хромосомы 14 было выявлено в 91% случаев — тетрасомия в 74%, трисомия в 17%. Увеличение копийности хромосомы X было выявлено в 90% случаев — у девочек в 89%, у мальчиков в 91%. Другие анеуплоидии включали в себя трисомии 6 (88%), 18 (82%), 4 (79%), 17 (76%), 10 (72%), 8 (39%), 5 (29%), 9 (19%), 11 (16%), 12 (16%), 22 (16%), Y (13%), 16 (10%); <10% для 7 (9%), 2 (4%), 3 (3%), 13 (3%), 20 (3%), 15 (3%), 19 (2%). Анеуплоидий хромосомы 1 обнаружено не было. В 68% случаев были выявлены дополнительные изменения числа копий участков хромосом. Наиболее часто встречающимися были dup1q (16%), del9p (9%), del7p (8%), del12p (6%), del17p (5%), del19p (3%), del19q (3%). Частоты дополнительных изменений числа копий участков хромосом представлены на рис. 3.

Закключение. В структуре ВП-ОЛЛ с высокой гипердиплоидией методом WGS была выявлена наиболее частая группа с модальным числом хромосом 55. Изменения копийности хромосомы 21 присутствовали в 99% случаев, трисомии хромосом 14, X, 6, 18, 4, 17, 10 присутствовали в 70–91% случаев. В 68% случаев были выявлены дополнительные изменения числа копий участков хромосом, причем наиболее частым изменением числа копий участков хромосом была дупликация 1q (16%). Метод WGS является эффективным методом оценки численных и структурных аномалий.

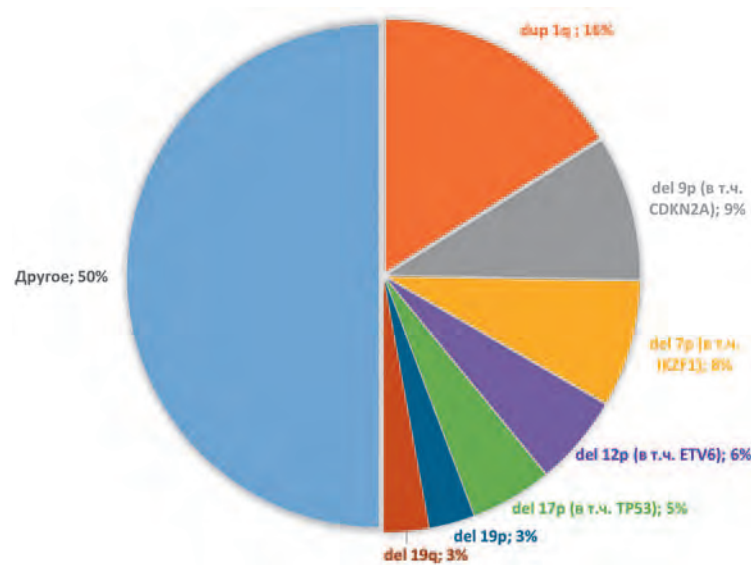


Рис. 3. Частота дополнительных изменений числа копий участков хромосом при ВП-ОЛЛ с высокой гипердиплоидией у детей

Колева Л.Д.¹, Крюкова А.В.², Долгих И.А.¹

ДЕФИЦИТ ПИРУВАТКИНАЗЫ: ВКЛАД РЕТИКУЛОЦИТОЗА И ТРАНСФУЗИЙ В ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; ²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

Введение. Дефицит пируваткиназы (ДПК) — наследственная не-сфероцитарная гемолитическая анемия. Клиническая картина ДПК и лабораторные гематологические показатели типичны для картины хронического гемолиза, наблюдаемой и при других формах наследственных гемолитических анемий. Диагноз определяется сниженной активностью ПК и наличием мутаций в гене PKLR. В клиническом сообществе считается, что ретикулоцитоз и трансфузии донорских эритроцитов приводят к ложно-нормальным результатам измерения активности ПК в эритроцитах, хотя в литературе отсутствуют данные о фактическом уровне активности ПК в ретикулоцитах пациентов с ДПК. От 11 до 53% популяции пациентов с ДПК в зависимости от возраста получают регулярные ежемесячные трансфузии донорских эритроцитов, искажающие результаты определения активности ПК, поэтому необходим поиск новых подходов к определению активности фермента у таких пациентов для увеличения точности диагностики.

Цель работы. Определить вклад ретикулоцитов и трансфузий в измеряемую активность ПК у пациентов с ДПК, выявить удельную активность ПК в ретикулоцитах у пациентов с ДПК, предложить практический подход к выявлению ДПК у пациентов, регулярно получающих переливание донорских эритроцитов.

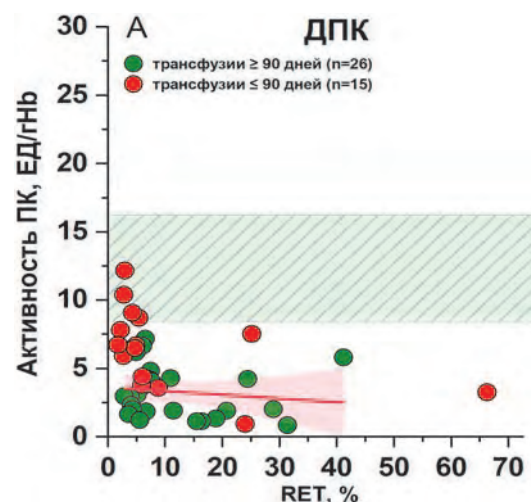


Рис. 1. Зависимость активности пируваткиназы от содержания ретикулоцитов в крови у пациентов с дефицитом ПК (ДПК) (n = 41)

Материалы и методы. Активность пируваткиназы в эритроцитах была измерена биохимическим фотометрическим методом. Для определения удельной активности ПК в ретикулоцитах получали обогащенные ретикулоцитами эритроцитарные фракции с помощью градиента плотности Percoll.

Результаты и обсуждение. Мы подтвердили отсутствие корреляции между количеством ретикулоцитов в крови и общей активностью ПК у пациентов с генетически подтвержденным ДПК (рис. 1). Определив удельную активность ПК в ретикулоцитах пациентов и доноров, мы показали причину отсутствия корреляции между количеством ретикулоцитов в крови и общей активностью ПК у пациентов с генетически подтвержденным ДПК. Активность ПК в 23 раза снижена в ретикулоцитах пациентов с ДПК по сравнению со здоровыми донорами (рис. 2 А, В). Более того, у здоровых доноров разница в активности ПК между ретикулоцитами и зрелыми эритроцитами более выражена, чем у пациентов с ДПК. Далее мы продемонстрировали,

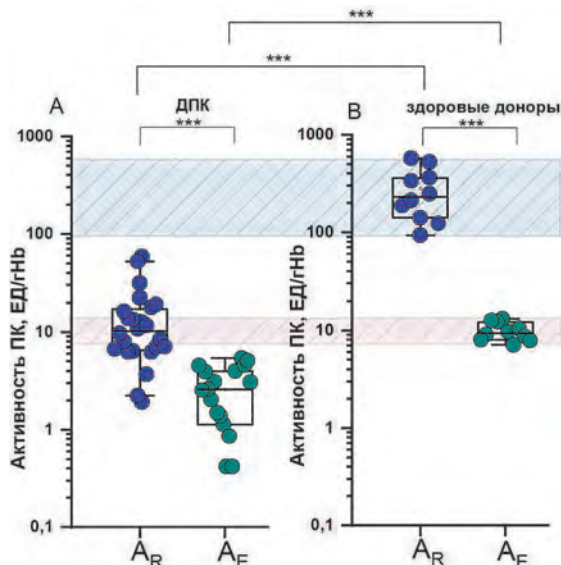


Рис. 2. Активность ПК в ретикулоцитах (AR) и эритроцитах (AE) у пациентов и здоровых доноров. AR — фиолетовые точки, AE — зеленые точки. А — дефицит пируваткиназы (PKD), $n = 24$ и $n = 18$ для AR и AE соответственно; В — здоровые доноры, $n = 10$ для AR и AE. Box-plot: диапазон — 25–75-й процентиль, диапазон усов — 2,5–97,5 процентиля, медианы значений — горизонтальные линии. Заштрихованные области представляют собой нормальные референтные диапазоны для AR (синий) и AE (розовый). *, *** — различия между группами значимы при $p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно (тест Краскела — Уоллиса с апостериорным тестом Данна или тестом Манна — Уитни).

Константинова Т.С., Виноградов А.В., Свешникова Ю.В.

ПРЕЦИЗИОННАЯ МЕДИЦИНА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ОБЛАСТНОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ГАОУЗ СО «СВЕРДЛОВСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 1»

ГАОУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»

Введение. Областной гематологический центр (ОГЦ), организованный на базе ГАОУЗ СО «СОКБ № 1» в 1979 году, проходит свое развитие в эпоху становления новых подходов к оказанию медицинской помощи. Концепция формирования персонифицированной модели в здравоохранении особенно актуальна при лечении онкогематологических заболеваний и опирается на значительные успехи в развитии омических технологий. Запрос общества на организацию пациент-ориентированной медицинской помощи требует стратегических усилий всех звеньев медицинского процесса. Цифровая революция и накопление больших данных о биомаркерах онкогематологических заболеваний требуют пристального внимания как врачей, фармакологов, так и организаторов здравоохранения.

Цель работы. Определить направления трансформации работы ОГЦ в условиях внедрения прецизионных медицинских технологий.

Материалы и методы. Проанализированы приказы Минздрава Свердловской области, ГАОУЗ СО «СОКБ № 1» регулирующие

что даже через месяц после переливания эритроцитов активность ПК может быть ложно нормальной (рис. 3). Медиана активности ПК у пациентов, не получавших трансфузии донорской эритроцитарной массы, примерно в два раза ниже, чем у тех, кто недавно перенес трансфузию. Общая активность ПК после переливания может увеличиваться от 2 до 10 раз, что приводит к ложно-нормальным значениям ПК. В таком случае дефицит ПК можно диагностировать, определяя удельную активность ПК в ретикулоцитах: уже через несколько дней после трансфузии в крови пациента присутствуют только собственные ретикулоциты в отличие от эритроцитов.

Заключение. Ретикулоцитоз не вносит существенного вклада в наблюдаемую активность ПК в крови у пациентов с ДПК. Это обусловлено значительно сниженной активностью ПК в ретикулоцитах пациентов по сравнению с активностью ретикулоцитов у здоровых доноров. У пациентов, получающих регулярные трансфузии, дефицит ПК можно диагностировать путем определения удельной активности ПК в ретикулоцитах.

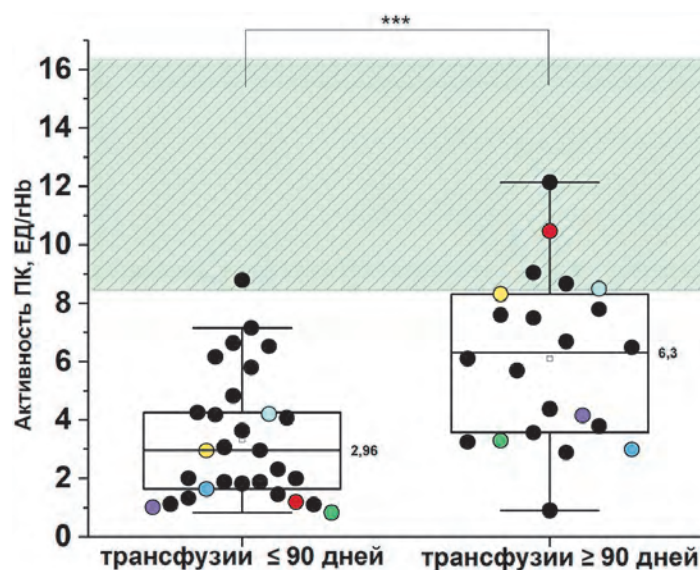


Рис. 3. Активность пируваткиназы (ПК) у пациентов с дефицитом ПК без недавних трансфузий (слева) ($n = 29$) и с недавними трансфузиями (справа) эритроцитарной массы ($n = 22$). Одни и те же пациенты без недавних трансфузий и с ними обозначены точками одинакового цвета. Box-plot: диапазон — 25–75-й процентиль, диапазон — 2,5–97,5 процентиля, медианные значения — горизонтальные линии. Заштрихованная область соответствует диапазону нормальных значений. *** — различия между группами значимы при $p < 0,001$ (критерий Манна — Уитни).

оказание медицинской помощи по профилю «гематология» и организацию работы ОГЦ.

Результаты и обсуждение. Тактика организации «якорной» медицинской организации ГАОУЗ СО «СОКБ № 1» для оказания медицинской помощи по профилю «гематология» в Свердловской области определила структуру ОГЦ и внедрение современных технологий диагностики, лечения и вторичной профилактики прогрессирования гемобластозов. Внедрение клинических рекомендаций и использование их в реальной клинической практике опирается на взаимодействие консультативно-диагностической поликлиники, стационарного отделения с блоком трансплантации костного мозга (ТКМ), двух блоков дневного стационара (включая подготовку пациентов к ТКМ и наблюдения в посттрансплантационном периоде). ОГЦ активно взаимодействует со смежными медицинскими службами, получение качественных результатов диагностики и лечения было бы невозможным без их участия. Взаимодействие с Уральским

государственным медицинским университетом и организация учебного процесса в ординатуре по специальности «гематология» на базе подразделений ОГЦ позволяет удовлетворить потребности медицинских учреждений области в гематологах. Объемы медицинской помощи (консультации, госпитализации, количество ТКМ, МГИ, КТ и другие исследования) формируются с учетом запросов ОГЦ и созданных на базе 6 медицинских учреждений области гематологических отделений и коек, где пациенты гематологического профиля продолжают лечение, назначенное и начатое в ОГЦ. Консилиумы ОГЦ формируют диспансерные и прецизионные группы пациентов для базового лечения, используя определенные на этапе диагностики

биомаркеры заболевания. В 2024 году организован отдел сопровождения и мониторинга гематологической службы Свердловской области, ставший важным инструментом организационно-методической работы ОГЦ.

Закключение. Алгоритмы диагностики, лечения, подготовки и проведения ТКМ в клинической практике ОГЦ, разрабатываемые подходы к ведению диспансерных групп, сбору и анализу информации по прецизионным группам позволяют эффективно использовать ограниченные ресурсы для достижения намеченных целей повышения одногодичной и пятилетней выживаемости больных опухолями лимфоидной и кроветворной тканей.

Королева Д.А.^{1,2}, Звонков Е.Е.^{1,2}, Щецова О.О.¹, Ковригина А.М.¹, Яцык Г.А.¹, Никулина Е.Е.¹, Судариков А.Б.¹, Галстян Г.М.¹, Паровичникова Е.Н.^{1,2}

ОПЫТ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ЦНС

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Выживаемость больных ПЛЦНС на стандартных режимах химиотерапии (ХТ) не превышает 10% (Е. Thiel, А.В. Губкин и др.). Применение высокодозной консолидации позволило значительно увеличить общую выживаемость больных ПЛЦНС до 70–80% (А. Отуго), но поиск индукционной терапии (с интеграцией таргетных препаратов или без) и консолидирующих подходов (с тиотепосодержащими режимами и без) продолжается.

Цель работы. Представить долгосрочные результаты терапии больных ПЛЦНС в ФГБУ «НМИЦ гематологии» за период с 2015 по 2025 г.

Материалы и методы. В период с 2015 по 2025 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» было проведено лечение 90 больных ПЛЦНС («CNS-2015» $n = 29$, «CNS-2021» $n = 39$ и «CNS-2025» $n = 22$) (таблица). Средний возраст = 51 (18–75) лет, из них 24 (27%) ≥ 60 лет, 5 (5%) ≥ 70 лет.

Соотношение м:ж = 50 (55%):40 (45%). Соматический статус по шкале ECOG у 43 (48%) ≥ 1 балла. У 57 (63%) и 33 (37%) было выявлено солитарное и мультифокальное поражение, соответственно из них у 48 (53%) — с вовлечением глубоких структур. Вовлечение задней камеры глаза и нейролейкемия были диагностированы у 11 (12%) и 27/69 (39%) соответственно. Распределение по группам риска по шкале IELSG: группа низкого риска — 21 (23%), группа промежуточного риска — 52 (58%), группа высокого риска — 17 (19%). Мутации в гене *MYD88* были выявлены у 37 (63%) из 59 обследованных больных. В 7 (7%) случаях диагноз был установлен методом безбиопсийной диагностики по обнаружению мутации в гене *MYD88* в ликворе.

Результаты и обсуждение. В общей группе 90 больных пятилетняя БСВ и ОВ составили 67 и 78% (рис. 1). После окончания индукции у 89 (98%) из 90 была достигнута ПР заболевания, 1 (2%) — ранняя

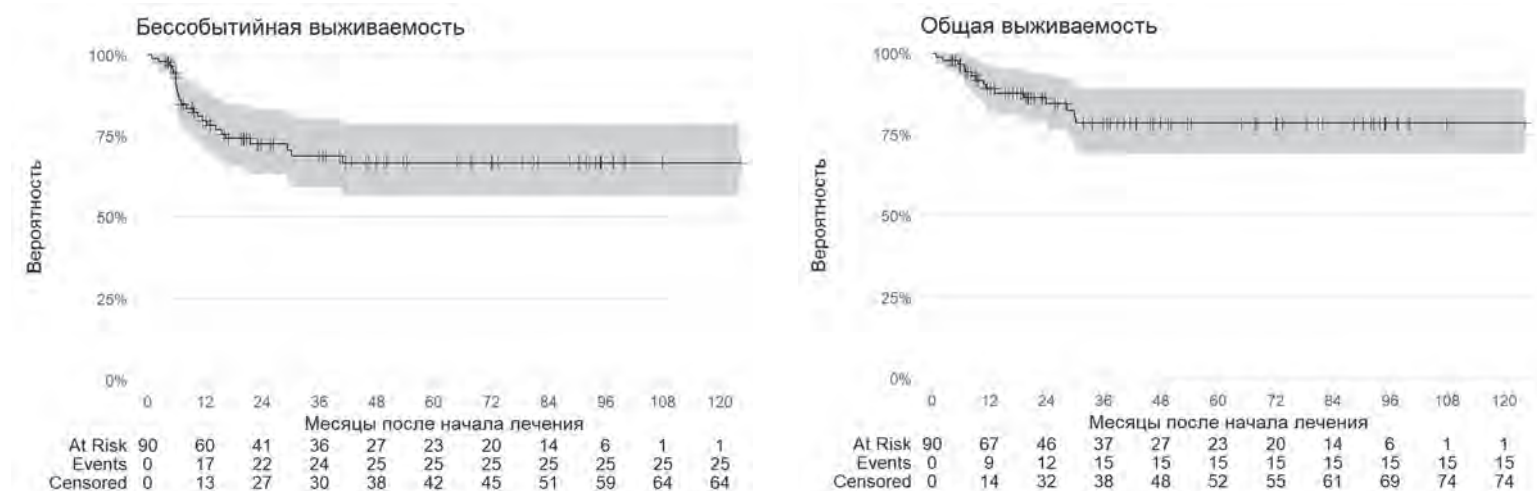


Рис. 1. Пятилетняя БСВ и ОВ в общей группе 90 больных ПЛЦНС

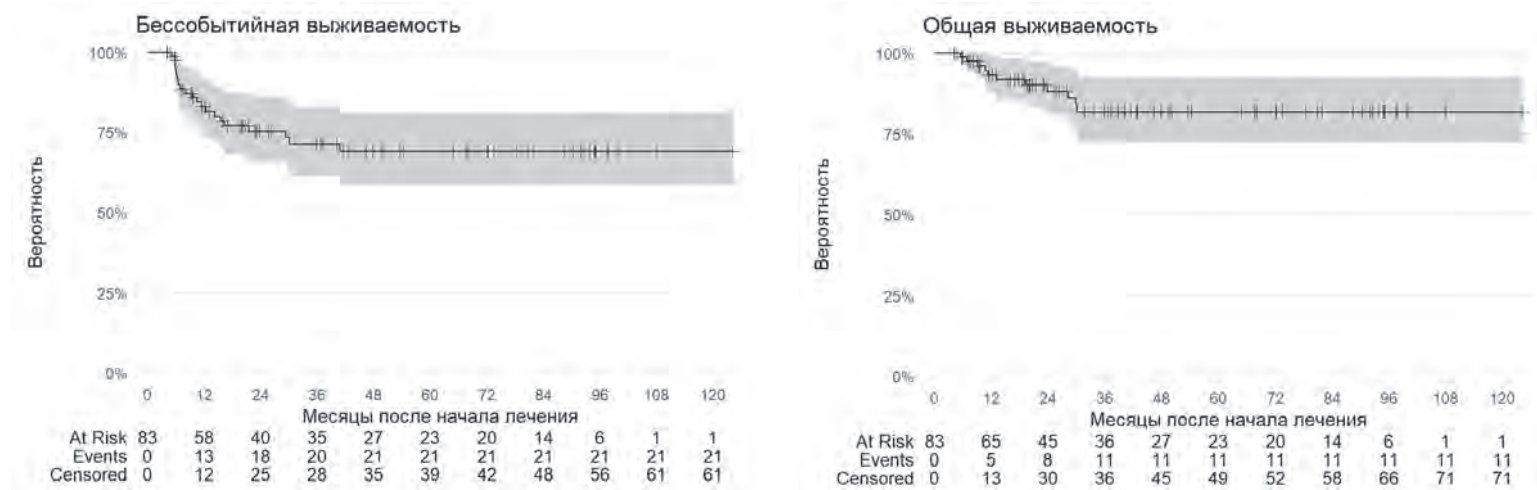


Рис. 2. Пятилетняя БСВ и ОВ в группе больных с ауто-ТГСК

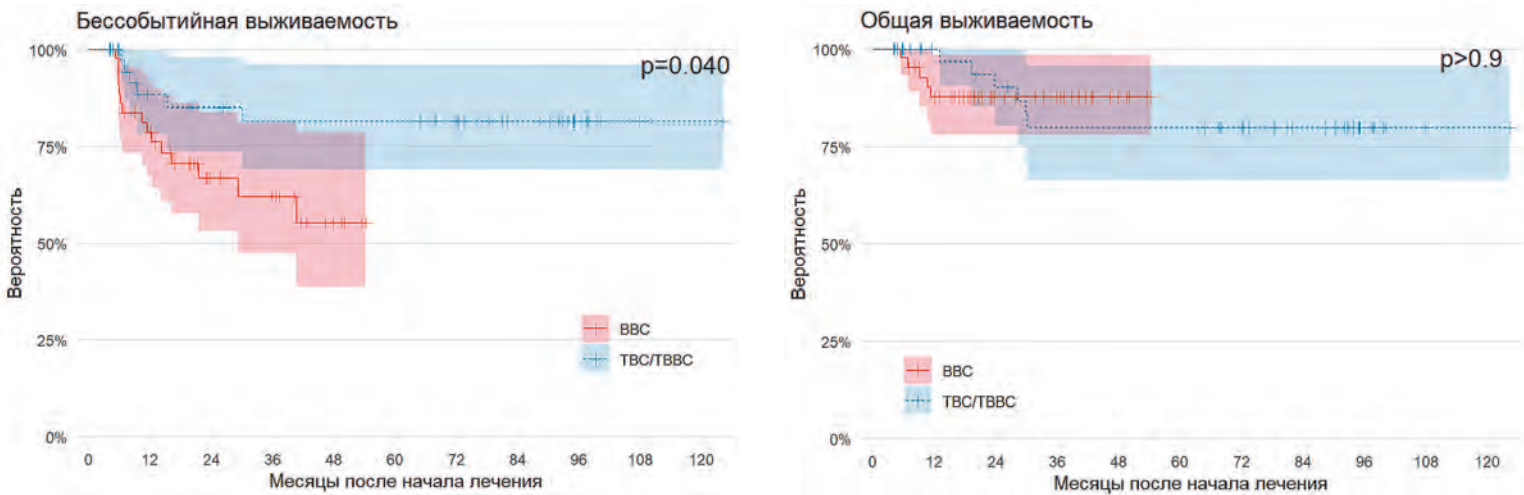


Рис. 3. Пятилетняя БСВ и ОВ в группах больных с режимом кондиционирования ВВС/ТВС

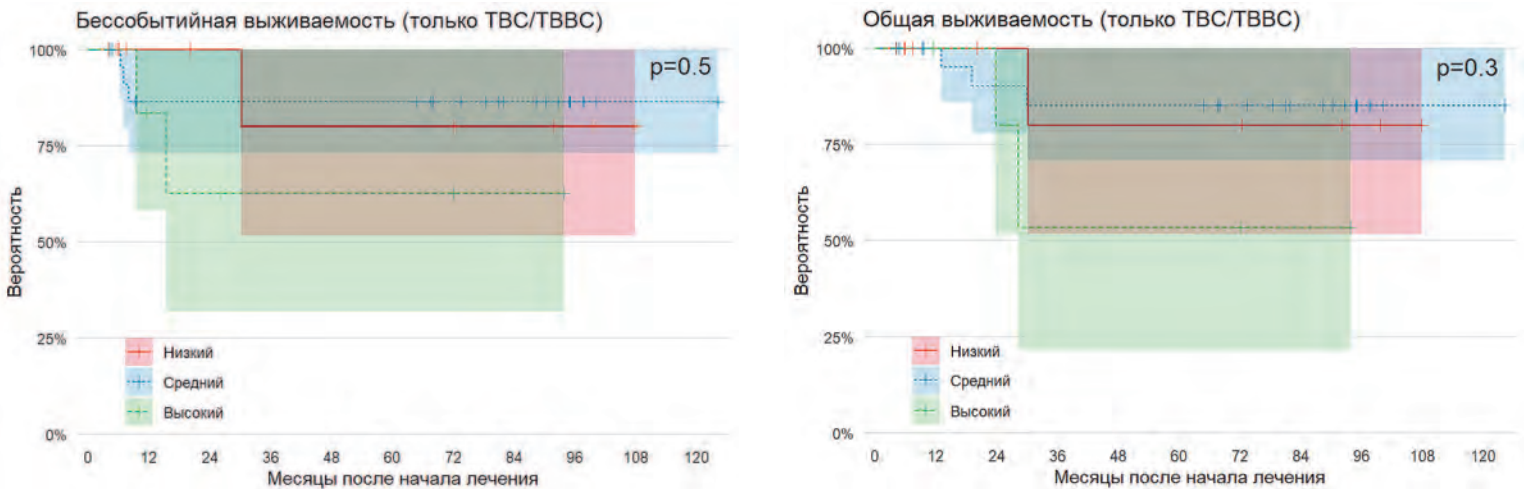


Рис. 4. Пятилетняя БСВ и ОВ в разных группах риска у больных ПЛЦНС после ауто-ТГСК в режиме кондиционирования ТВС

летальность от септического шока. В 83 случаях (92%) была выполнена ауто-ТГСК, ранней летальности, связанной с трансплантацией, не отмечено. Рецидивы возникли у 20 (24%) больных (5 (22%) в группе ТВС, 15 (68%) — в группе ВВС). При медиане наблюдения 23,8 мес. пятилетняя БСВ составила 69% (55% ВВС, 81% ТВС) и ОВ составила 82% (88% ВВС, 80% ТВС) (рис. 2 и 3). У 40 больных из группы высокого риска по IELSG, получивших режим ТВС, пятилетняя БСВ и ОВ

составили 63 и 53% соответственно (рис. 4). У 7 (8%) больных не удалось выполнить ауто-ТГСК: «CNS-2015» — 1 (отказ больного), «CNS-2021» — 5 (2 — неудача сбора ауто-ТГСК, 1 — ранняя летальность, 2 — коморбидность) и «CNS-2025» — 1 (коморбидность). Из 7 больных 3 живы в ПР (1 — после индукционной фазы протокола «CNS-2015», 2 — после индукционной фазы протокола «CNS-2021» на поддерживающей терапии леналидомидом) и 4 умерли (1 — ранняя летальность, 2 — прогрессии, 1 — другие причины).

Заключение. По результатам анализа было отмечено восьмикратное увеличение показателей выживаемости больных ПЛЦНС по сравнению с ретроспективными данными. Использование режимов кондиционирования с тиотепой увеличило показатели БСВ на 26% по сравнению с кармустин-содержащими схемами. Минимальные результаты, даже при применении ВХТ на основе тиотепы, были получены в группе высокого риска по критериям IELSG. Для этой группы больных целесообразна разработка новой стратегии лечения.

Таблица. Схемы терапии по протоколам CNS-2015, CNS-2021, CNS-2025

Схемы	CNS-2015	CNS-2021	CNS-2025
Индукция	R-MPV (ритуксимаб, метотрексат, прокарбазин)	R-MPV + леналидомид	R-MPV + леналидомид + побутиниб
Консолидация	ТВС (тиотепы, бусульфана, пиклофосфамид)	ВВС (кармустин, бусульфана, пиклофосфамид)	ТВС/ВВС
Поддерживающая терапия	Темозоломид	Ниволумаб/пембролизумаб	-

Костарева И.О.

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ У 200 ДЕТЕЙ:
ОПЫТ НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА В 2021-2024 ГГ.

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

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным и безопасным методом лечения острого лейкоза у детей. Ключевым фактором успешного проведения алло-ТГСК у детей является сочетание технологий трансплантации и сопроводительной терапии.

Цель работы. Выявить характер и суммарное количество осложнений после алло-ТГСК у детей с острыми лейкозами, а также оценить общие показатели: общую выживаемость (ОВ) и бессобытийную выживаемость (БСВ).

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 211 алло-ТГСК у детей с острыми лейкозами в НМИЦ онкологии им. Н.В. Блохина за 2021–2024 гг. В анализ были включены 200 детей (медиана возраста 6,7 года, диапазон 0,2–17), которым было проведено 211 алло-ТГСК. Продолжительность наблюдения составила 23,5 месяца (IQR 11–47,2). Были включены: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ, 66,6%), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ, 30,1%) и острый лейкоз смешанного фенотипа (ОЛСФ, 3,3%). Режимы кондиционирования: ОЛЛ — TOT 12 Гр + этопозид + флударабин, ОМЛ/ОЛСФ: тресульфан + тиотепа + флударабин. Распределение по донорам: гаплоидентичные — 43,7%, совместимые родственные доноры — 30,2%, совместимые неродственные доноры — 26,1%. TCR α/β /CD19 деpleция у 56,5% гапло-ТГСК, у остальных — ПтЦф. Источник стволовых клеток: ПСКК — 70,5%, КМ — 28,8%, КМ + ПСКК — 0,7%. Иммуносупрессивная терапия: при гапло-ТГСК с TCR α/β /CD19 деpleцией: тоцилизумаб + абатацепт, гапло-ТГСК с ПтЦф — циклоспорин А/руксолотиниб, абатацепт + ведолизумаб, совместимая родственная ТГСК — циклоспорин А/руксолотиниб, абатацепт, совместимая неродственная ТГСК — такролимус/руксолотиниб, АТГ, абатацепт.

Результаты и обсуждение. Медиана восстановления гранулоцитов составила 13,6 (10,3–22,6). Через 3 месяца кумулятивная частота токсичности, связанная с трансплантацией (инфекции, органная токсичность) 1–2-й степени составила 78% (95% доверительный интервал (ДИ): 59,2–96,4), 3–4-й степени составила всего 8,2% (95% ДИ: 5,1–12,8). Кумулятивная заболеваемость острой РТПХ (оРТПХ) 1–2-й степени составила 47,3% (95% доверительный интервал (ДИ): 39,6–53,2), 3–4-й степени составляла всего 3,5% (95% ДИ: 2,2–6,9). Хроническая РТПХ (хРТПХ) выявлена у 45 больных, у 20 — распространенная форма. В целом через 3 года ОВ составила 82,1% (95% ДИ: 78,4–85,4) для всех и 75,1% для ОМЛ/ОЛСФ (95% ДИ: 73,3–78,7). БСВ составила 78,5% (95% ДИ: 75,8–79,9) для всех и 69,6% для ОМЛ/ОЛСФ (95% ДИ: 65,5–71,8). Безрецидивная смертность — 11,4% (95% ДИ: 9,6–13,5).

Закключение. Наше исследование демонстрирует, что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром лейкозе у детей — это безопасная и эффективная стратегия лечения. Оптимальным подходом является использование миелоаблативного кондиционирования с применением TOT при ОЛЛ и фармакологического кондиционирования при ОМЛ/ОЛСФ.

Костин А.И.¹, Гоголевский А.С.², Краснова Е.И.², Буланов А.Ю.¹, Чиркова К.С.¹, Богданова А.С.¹, Семенова Ю.Р.¹, Ануров А.Ю.¹, Виноградов И.А.¹, Клычникова Е.В.¹

ПУЛИРОВАНИЕ, ПАТОГЕНРЕДУКЦИЯ И ЛИОФИЛИЗАЦИЯ КРИОПРЕЦИПИТАТА – СРАВНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ

¹ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; ²ООО «ЦБИ КРОМБИО»

Введение. Тяжелая травма является причиной около 4,4 миллиона ежегодных смертей в мире, 35–40% этих случаев связаны с неконтролируемым кровотечением. Криопреципитат пулированный (КРИО-П) удобен в применении, содержит высокие концентрации факторов свертывания, производится путем объединения единичных доз КРИО из криоглобулиновой фракции карантинизированной СЗП, а также является основным патогенетическим средством коррекции коагулопатии, ассоциированной с массивной кровопотерей, повышенным потреблением фибриногена и фактора XIII. Актуальным является модификация технологических процессов заготовки КРИО для применения в условиях ЧС, когда потребность в данном компоненте крови увеличивается многократно. В качестве альтернативного сырья может быть использована патогенредуцированная (ПР) плазма. Кроме того, лиофилизация также представляет перспективную модификацию КРИО-П для применения в критических ситуациях за счет простоты хранения, логистики и скорости подготовки к трансфузии.

Цель работы. Стандартизация технологии заготовки КРИО-П, полученного из карантинизированной и патогенредуцированной плазмы, а также оценка сохранности факторов свертывания после лиофилизации.

Материалы и методы. Для проведения парного исследования пулировали 650 мл плазмы от 4 доноров афереза в объеме 2600 мл. Для заготовки КРИО-П использовали 1300 мл аферезной плазмы. Патогенредукцию провели технологией «Интерсепт». Были сформированы 2 группы: КРИО-П из ПР-плазмы ($N = 12$) и КРИО-П из СЗП ($N = 12$). Все единицы КРИО-П в последующем лиофилизировали. Для восстановления в лиофилизированный КРИО-П добавляли 160 мл дистиллированной воды. В каждой дозе КРИО-П на разных технологических стадиях определяли концентрацию фибриногена, факторы свертывания VIII и XIII, с использованием коагулометра ACL TOP 750.

Результаты и обсуждение. В КРИО-П из СЗП до лиофилизации содержание фибриногена (FIB) составило $1,22 \pm 0,1$ г, активность фактора VIII (FVIII) — 341 ± 110 ME/dl, активность фактора XIII (FXIII) — 225

± 30 ME/dl. После лиофилизации и восстановления наблюдалось значимое увеличение FIB на 19% и снижение FVIII и FXIII на 20 и 12% соответственно. В КРИО-П из ПР-плазмы содержание FIB в дозе составило $0,91 \pm 0,2$ г, активность FVIII — 212 ± 60 ME/dl, активность FXIII — 171 ± 30 ME/dl. После лиофилизации и восстановления наблюдалось незначимое увеличение FIB на 4% и значимое снижение FVIII и FXIII — соответственно 18 и 13%.

Закключение. КРИО-П из СЗП и ПР-плазмы могут служить стандартизированными исходными продуктами для последующей лиофилизации. В лиофилизированном КРИО-П из СЗП наблюдается повышение содержания фибриногена, вероятно, за счет «эффекта высвобождения». В лиофилизированном КРИО-П из ПР-плазмы будут содержаться стабильные количества фибриногена и XIII фактора. Наблюдается значимое снижение содержания VIII фактора свертывания за счет «кумуляция эффектов» патогенредукции и лиофилизации, что является оптимальным профилем для коррекции коагулопатии, связанной с массивной кровопотерей, и для снижения риска развития в дальнейшем тромботических событий у пациентов.

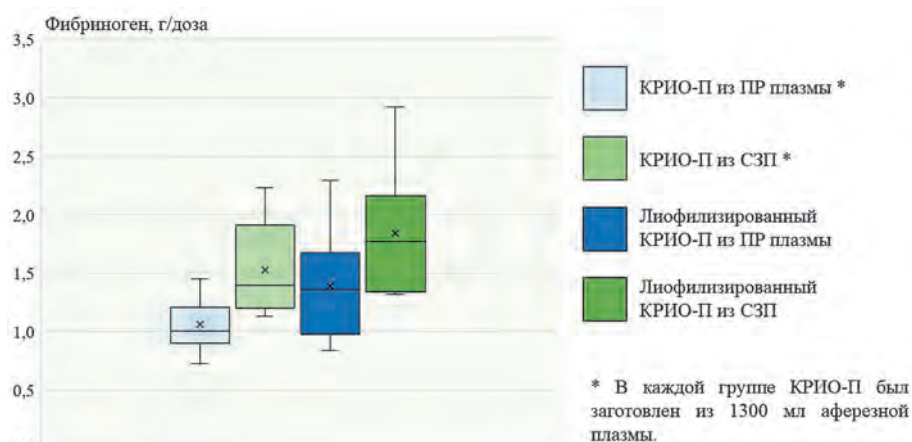


Рис. Содержание фибриногена в дозе КРИО-П в зависимости от метода заготовки и лиофилизации

Котов И.С.¹, Цаур Г.А.², Четверикова Е.А.², Нохрина Е.С.², Мухачева Т.А.², Пономарев А.И.², Пермикин Ж.В.², Вержбицкая Т.Ю.²,
Власова А.А.², Савельев Л.И.², Цвиренко С.В.¹, Попов А.М.³, Румянцева Ю.В.³, Карачунский А.И.³, Фечина Л.Г.²

ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА С ПЕРЕСТРОЙКАМИ ГЕНА *CRLF2* У ДЕТЕЙ

¹ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России; ²FAУЗ СО «ОДКБ»; ³ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. В-линейный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) с перестройками гена *CRLF2* характеризуется высокой генетической гетерогенностью и может сочетаться как с мутациями сигнального пути JAK-STAT, так и с делециями IKZF1 и имеет неблагоприятный прогноз.

Цель работы. Описание генетической гетерогенности и оценка прогноза детей с В-линейным ОЛЛ и перестройками *CRLF2*.

Материалы и методы. В исследование включено 958 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с первично диагностированным В-линейным ОЛЛ. Среди них был проведен поиск перестроек *CRLF2* методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), а также проанализирован спектр генетических aberrаций с помощью технологий мультиплексной лигазно-зависимой амплификации зондов (MLPA) и высокопроизводительного таргетного секвенирования РНК.

Результаты и обсуждение. Перестройки *CRLF2* были выявлены у 58 (6,1%) пациентов исследованной группы, в том числе у 42 — химерный ген P2RY8::CRLF2 (72,4%), у 16 — IGH::CRLF2 (27,6%). Пациенты с наличием IGH::CRLF2 были статистически значимо старше ($p = 0,001$), чаще имели инициальный уровень лейкоцитов в периферической крови более или равный $50 \pm 10^9/л$ ($p < 0,001$) и достоверно чаще относились к группе высокого риска согласно критериям Национального института рака США ($p < 0,001$), однако достоверных различий в выживаемости и кумулятивной частоте развития рецидивов между этими группами не выявлено. У 14,0% ($n = 6$) пациентов

с перестройками *CRLF2* были обнаружены мутации JAK1/2, у 23,3% ($n = 10$) — мутации в генах семейства RAS, у 18,6% ($n = 8$) — изменения (однонуклеотидные варианты и химерные гены, в том числе PAX5::ZCCHC7, PAX5::CBFA2T3, PAX5::NOL4L) в гене *PAX5*. Было выявлено 17 случаев (37,7%) с делецией IKZF1, из которых 10 (22,2%) имели профиль IKZF1plus (комбинация делеции IKZF1 с делециями CDKN2A и/или CDKN2B и/или PAX5 и/или PAR1 при отсутствии делеции ERG). Среди пациентов с профилем IKZF1plus 7 детей имели химерный ген P2RY8::CRLF2, трое — IGH::CRLF2. Эти пациенты не показали значимых различий по возрасту, полу, инициальному лейкоцитозу и наличию синдрома Дауна от других детей с В-линейным ОЛЛ. При медиане наблюдения 5,3 года бессобытийная выживаемость (БСВ) пациентов с ОЛЛ и перестройками *CRLF2* составила 0,49 (стандартная ошибка (СО) 0,22), кумулятивная частота рецидива (КЧР) — 0,46 (СО 0,12). Наименее благоприятный прогноз зафиксирован у пациентов с профилем IKZF1plus (БСВ 0, $p = 0,003$, КЧР 1,0, $p < 0,001$). Сохранение минимальной остаточной болезни к окончанию индукции ремиссии не оказывало статистически значимого вклада в прогноз пациентов с ОЛЛ и перестройками *CRLF2*.

Заключение. Среди обследованной нами детей с В-линейным ОЛЛ встречаемость перестроек *CRLF2* составила 6,1%. Эти пациенты имели значительную генетическую гетерогенность с относительно высокой частотой встречаемости мутаций генов семейства RAS и изменений в *PAX5*, а также сниженные показатели выживаемости.

Кравцова А.А.¹, Королева Д.А.^{1,2}, Щецова О.О.¹, Багова М.О.¹, Магомедова А.У.¹, Марголин О.В.¹, Гительзон Е.С.¹, Субботин А.С.³,
Звонков Е.Е.^{1,2}, Мангасарова Я.К.^{1,2}

ПЭТ-АДАПТИРОВАННЫЙ ПРОТОКОЛ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ НИВОЛУМАБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМфомы ХОДЖКИНА

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; ³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Традиционно пациенты с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина (РС-кЛХ) в первой линии получали интенсивные ВЕАСОРР-подобные режимы в количестве 6–8 циклов с лучевой терапией (ЛТ) на остаточное образование, что обеспечивало высокую эффективность, но сопровождалось значительной токсичностью. Появление новых классов таргетных препаратов и развитие ПЭТ-адаптированных подходов позволили отказаться от ЛТ, сократить интенсивность и длительность химиотерапии (ХТ) без потери эффективности. С 2024 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ инициирован ПЭТ-адаптированный протокол первой линии с включением ниволумаба в фиксированной дозе 40 мг (N40), основанный на деэскалации ХТ и отказе от ЛТ при достижении раннего полного метаболического ответа (ПО) у пациентов с РС-кЛХ, что направлено

на снижение кумулятивной токсичности при максимизации эффективности (NCT07209059).

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность ПЭТ-адаптированной стратегии с включением ниволумаба и исключением ЛТ у первичных пациентов с РС-кЛХ.

Материалы и методы. В исследование включены 30 первичных пациентов с РС-кЛХ, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в период 09.2024–11.2025. Схема протокола и исходные характеристики пациентов представлены на рис. и табл. соответственно. Протокол включает 2 индукционных цикла N40-EACOPD-14. При достижении полного метаболического ответа (ПО, ПЭТ-2 DS1-3) проводятся 2 консолидационных цикла N40-AVD, при его сохранении (ПЭТ-4 DS1-3) — 2 введения N40 1 раз в 2 недели. При DS4-5 после 2к индукции продолжают терапию до 6 циклов N40-EACOPD-14. Ответ оценивается по критериям LYRIC (ПЭТ-2/4/6), нежелательные явления — по CTCAE v5.0.

Результаты и обсуждение. На момент анализа 20 пациентов завершили лечение, 5 пациентов находятся на этапе индукции, 5 пациентов — на этапе консолидации. После 2к индукции ПО достигнут у 22 из 25 пациентов (88%), ЧО (DS4) — у 3 пациентов. По окончании терапии ПО установлен у 20 из 20 пациентов (100%). Лучевая терапия не выполнена ни одному пациенту. По состоянию на 11.2025 ни одного случая прогрессии не зарегистрировано; все пациенты, завершившие терапию, остаются в ремиссии; максимальный срок наблюдения — 12 месяцев. Переносимость терапии удовлетворительная. Большинство зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ) соответствуют 1–2 ст. Частота нейтропении 3–4 ст. составляет 17%, фебрильной нейтропении — 10%,

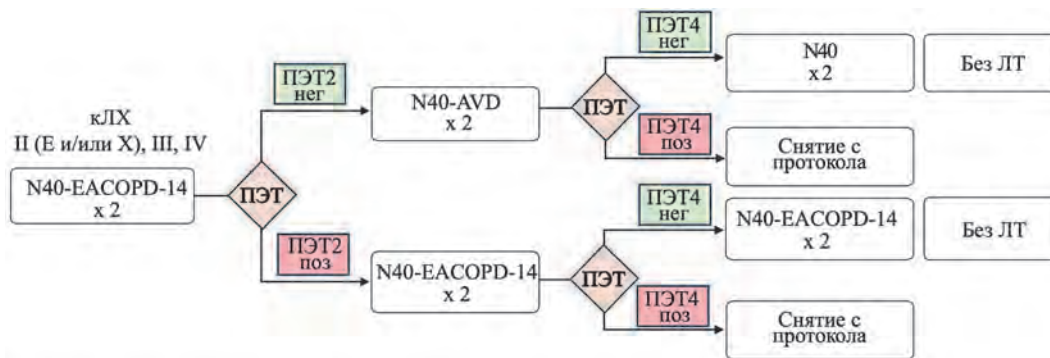
Таблица. Характеристика пациентов, включенных в протокол

Параметр	Значение
Число пациентов, n	30
Возраст, медиана (диапазон), лет	28,5 (18-43)
Мужчины/женщины, n (%)	16 (53%) / 14 (47%)
Стадия II(E и/или X)/III/IV Ann Arbor, n (%)	15 (50%) / 7 (23%) / 8 (27%)
В-симптомы, n (%)	19 (63%)
Bulky ≥ 6 см, n (%)	18 (60%)
Экстранодальное вовлечение, n (%)	10 (33%)
IPS ≥ 3 , n (%)	5 (17%)
Гистологический тип NS1/NS2/MC, n (%)	15 (50%) / 14 (47%) / 1 (3%)

NS1/NS2/MC – нодулярный склероз 1 тип/нодулярный склероз 2 тип/смешанно-клеточный вариант

инфекционных осложнений и нарушении сроков протокола не зарегистрировано. Трансфузионная поддержка не потребовалась ни в одном случае. Иммуноопосредованные НЯ 3 ст. развились у 3 пациентов (10%): тиреоидит ($n = 2$, один в сочетании с иммуноопосредованной полинейропатией), периафрит ($n = 1$); во всех случаях достигнуто купирование симптомов преднизолоном (0,5 мг/кг) без прерывания лечения.

Заключение. Таким образом, первичные результаты ПЭТ-адаптированного протокола с включением ниволумаба в терапии РС-кЛХ демонстрируют высокую эффективность и благоприятный профиль токсичности, подтверждая возможность безопасной деэскалации ХТ и отказа от ЛТ у пациентов, достигших раннего ПО.



РС-кЛХ – распространенные стадии классической лимфомы Ходжкина
N40-EACOPD-14: ниволумаб 40 мг, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин
N40-AVD: ниволумаб 40 мг, доксорубин, винбластин, дакарбазин

Рис. ПЭТ-адаптированный протокол терапии первой линии с включением ниволумаба для лечения пациентов с РС-кЛХ

Кробинец И.И., Щапова А.Ю., Бодрова Н.Н., Манучарова К.А., Гавровская С.В.

ОШИБКИ ТИПИРОВАНИЯ АНТИГЕНОВ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. В условиях ФГБУ «НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», где задачи диагностики и лечения гематологических заболеваний тесно переплетаются с трансфузиологическим обеспечением, ошибки типирования ABO/Rh представляют клинически значимую проблему. Кроме того, отсутствует обмен информации между различными ЛПУ. Актуальность темы определяется необходимостью обеспечения иммунологической безопасности трансфузий.

Цель работы. Анализ причин несоответствия результатов типирования антигенов системы ABO/Rh у первичных и повторных пациентов с использованием междисциплинарного подхода.

Материалы и методы. Анализ причин несоответствия результатов типирования антигенов системы ABO/Rh у первичных и повторных пациентов с использованием междисциплинарного подхода.

Результаты и обсуждение. За период с 2020 по 2025 год было проведено всего 8750 исследований, ошибки при первичном определении в клинических подразделениях выявлены в 131 случае (1,5%). Ошибки связаны: со сниженной экспрессии — 58 случаев (44,27%); перепутывание — 1 (0,76%); отсутствие первичного определения — 20 (15,27%); химера — 1 (0,76%); технические ошибки — 51 (38,93%). Кроме того, из 2500 первичных пациентов внутрилабораторные несоответствия типирования антигенов эритроцитов связаны с трансфузионным химеризмом — 80 случаев; посттрансплантационным химеризмом — 24 случая. В посттрансплантационный период фенотип

определялся в динамике с оценкой процента донорских химерных эритроцитов, который имел ключевое значение для трансфузий компонентов крови. При трансфузионном химеризме количество химерных эритроцитов не влияло на интерпретацию результатов и требовало подтверждения молекулярно-генетическими методами. Пациенты с трансфузионным химеризмом поступали из других ЛПУ без указания фенотипа перелитых эритроцитов. Расхождения при лабораторном определении у первичных пациентов обусловлены наличием химер, включая естественные формы и приобретенные после алло-ТГСК, перепутыванием пробирки и отсутствием первичного определения (переписывание из медицинской документации). В отдельных случаях результат типирования изменялся из-за ослабления экспрессии антигенов или приобретенных фенотипических вариантов. Повторное определение из пробирки позволяло идентифицировать, на каком этапе маршрутизации произошла ошибка.

Заключение. В РосНИИГТ ФМБА России трансфузиология и гематология функционируют в едином диагностическом и лечебном пространстве, где типирование эритроцитов требует учета гематологического анамнеза и предшествующей терапии. Химеризм, сниженная экспрессия антигенов и технические ошибки являются ведущими причинами расхождений. Генотипирование ABO и RH рекомендуется как обязательный этап при внутрилабораторном несоответствии.

Крылова Я.В., Федорова Л.В., Кондакова Е.В., Бейнарович А.В., Смирнова А.Г., Стельмах Л.В., Власова Ю.Ю., Байков В.В., Гусак А.А., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д.

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ТЕРАПИИ БИСПЕЦИФИЧЕСКИМИ АНТИТЕЛАМИ ПРИ В-КЛЕТОЧНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Биспецифические CD20/CD3 антитела (БсАТ) демонстрируют высокую эффективность при рецидивирующих/рефрактерных (р/р) В-клеточных неходжкинских лимфомах (В-НХЛ). Долгосрочный лечебный потенциал БсАТ требует уточнения, а клинические исходы в случае неэффективности терапии неутешительны. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) по-прежнему остается краеугольным камнем в лечении.

Цель работы. Представить результаты лечения реципиентов алло-ТГСК при р/р В-НХЛ после терапии БсАТ.

Материалы и методы. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой 6 пациентам с различными вариантами В-НХЛ после предшествующей терапии БсАТ в рамках программы сострадательного доступа была

выполнена алло-ТГСК. Ключевая характеристика пациентов представлена в табл.

Результаты и обсуждение. Алло-ТГСК была выполнена 5 пациентам в ПО, достигнутый либо БсАТ ($n = 3$), либо последующей терапией ($n = 2$: G+Lena, VIPOR), 1 пациенту — на фоне прогрессии. Медиана дней от последней дозы БсАТ до алло-ТГСК составила 153 (34–197) дня. Медиана линий до алло-ТГСК — 5 (3–7). Все пациенты получили режим кондиционирования со сниженной токсичностью, включающий флударабин + бендамустин. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) основана на посттрансплантационном циклофосфамиде. Случаев первичного неприживания не отмечено. На момент анализа при медиане наблюдения 22 (6–36)

месяца у 1 пациента в ранние сроки после алло-ТГСК было зафиксировано прогрессирование, но следует отметить наличие ПЗ при ее выполнении. На фоне комбинации различных терапевтических опций констатировано достижение ПО, который сохраняется на текущий момент. Задокументирован 1 случай летального на Д+183 от инфекционных осложнений у пациента в ПО. Развитие острой РТПХ легкой степени было отмечено у 1 пациента, купированное местной терапией. Хроническая РТПХ средней степени зафиксирована у 2 пациентов на Д+170 и Д+350, эффективно контролируемая назначением руксолитиниба и ибрутиниба. Спектр инфекционных осложнений разной степени тяжести представлен бактериальной, вирусной, грибковой этиологией. Тяжелые инфекционные осложнения, потребовавшие назначения системной противомикробной терапии широкого спектра действия, в том числе из группы резерва, представлены: сепсис — у 1, бактериемия — у 3, пневмония смешанной этиологии — у 4, синусит — у 3, вирусная реактивация — у 4. Все события успешно разрешены, кроме случая с летальным исходом.

Заключение. Оптимальная тактика ведения пациентов с р/р В-НХЛ после терапии БсАТ пока не определена, а возможности современных методов лечения ограничены. До сих пор дискуссионен вопрос о необходимости консолидации ремиссии с помощью

алло-ТГСК после БсАТ. Требуется дальнейший набор данных, оценка эффективности и безопасности терапии с длительным периодом наблюдения, в том числе после алло-ТГСК.

Таблица. Ключевая характеристика пациентов

Клинико-лабораторные параметры	Группа исследования, n = 6
Диагноз: МКЛ ПМБКЛ Синдром Рихтера ФЛ с необычными цитологическими чертами Классическая ФЛ	2 1 1 1 1
Медиана возраста, лет (диапазон)	47 [28–63]
Пол Мужчина Женщина	4 2
Вариант БсАТ Глофитаб Масунетузумаб	5 1
Ответ на БсАТ Полный Частичный Прогрессия	3 2 1
Терапия при неудаче БсАТ Pola-BR G+Lena VIPOR	1 1 1

Куга П.С., Эстрина М.А., Симановская М.С., Алянский А.Л., Певцов Д.Э., Кулагин А.Д.

ТЕНДЕНЦИЯ К УВЕЛИЧЕНИЮ ВОЗРАСТА ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ОМОЛОЖЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. На сегодня трансплантация гемопоэтических клеток (ТГСК) остается необходимым и востребованным методом лечения ряда онкогематологических и незлокачественных гематологических заболеваний у пациентов всех возрастных групп. Ежегодно в РФ растет трансплантационная активность и увеличивается число трансплантационных центров. Международный клинический и научный опыт ведущих трансплантационных центров показал значимость исхода ТГСК в зависимости от возраста аллогенного донора. Соответственно возрастает необходимость не только в увеличении численности потенциальных доноров в федеральном регистре доноров костного мозга (ФРДКМ), но и «омоложения» донорского контингента.

Цель работы. Оценка параметров аллогенных неродственных доноров из ФРДКМ, прошедших заготовку гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2022–2024 гг.

Материалы и методы. В период 2022–2024 гг. в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой было выполнено 1388 ТГСК (456 ТГСК — 2022 г., 446 — 2023 г., 486 — 2024 г.). 933 ТГСК были выполнены от аллогенных доноров. Из них 396 аллогенных ТГСК были выполнены от неродственных доноров, 348 (87,9%) из них — от российских доноров и 48 (12,1%) — из международного регистра. Отмечается тенденция к снижению количества ТГСК от доноров из международного регистра с 12,6% в 2022 г. до 9,8% в 2024 г. В данный период в клинике НИИ ДОГиТ были выполнены заготовки трансплантатов от 199 неродственных российских доноров для пациентов клиники и других

трансплантационных центров, из них 133 донора LED (90 (67,7%) — для пациентов клиники НИИ ДОГиТ; 43 (32,3%) — из других центров). Из них 100 мужчин и 99 женщин. В 2022 г. медиана возраста доноров ГСК составила 34 года (23–51 год), в 2023 г. — 37 лет (23–52 года), в 2024 г. — 36 лет (20–59 лет). В 2022 г. 55,4% (n = 30) составляли доноры до 35 лет, в 2023 г. — 39,7% (n = 25), в 2024 г. — 40,7% (n = 33). В 2023 и 2024 гг. наиболее многочисленной группой являлись доноры в возрасте 36–40 лет (2023 г. — 34,9%, 2024 г. — 37%), в 2022 г. — доноры в возрасте 31–35 лет (27,7%). Среди неродственных доноров ГСК, донорами крови или ее компонентов являлись: в 2022 г. — 74,1% (n = 40), в 2023 г. — 76,2% (n = 48), в 2024 г. — 90,2% (n = 74).

Результаты и обсуждение. Отмечается тенденция к увеличению возраста потенциальных доноров ГСК (2022 г. — старше 35 лет 44,4%, 2023 г. — 60,3%, 2024 г. — 59,3%). Многочисленные международные исследования показали зависимость эффективности аллогенной ТГСК от возраста донора. Для омоложения доноров ГСК в составе ФРДКМ и доноров крови и ее компонентов необходимо создание программ информирования населения в более раннем возрасте (до 18 лет). Это позволит обеспечить осознанность вступления в ФРДКМ с 18 лет и омолодит состав потенциальных доноров ГСК.

Заключение. Важность рекрутинга потенциальных доноров костного мозга в ФРДКМ не вызывает сомнения и является первоочередной задачей для всех участников медицинского сообщества. Обеспечение своевременной информированности населения о важности и безопасности донорства костного мозга позволит достичь максимального эффекта при аллогенной ТГСК.

Кузнецов Ю.Н., Голубовская И.К., Быкова Т.А., Климова О.У., Рудакова Т.А., Осипова А.А., Лаберко А.Л., Буг Д.С., Смирнова А.Г., Власова Ю.Ю., Кулагин А.Д.

РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ СИНДРОМАМИ КОСТНОМОЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным радикальным методом коррекции гемопоэза у пациентов с врожденной костномозговой недостаточностью (ВКМН), однако большинство исследований демонстрирует повышенный риск процедуры у пациентов во взрослом возрасте.

Цель работы. Оценить результаты алло-ТГСК у пациентов с ВКМН во взрослом возрасте.

Материалы и методы. В одноцентровое ретроспективное исследование было включено 14 пациентов с ВКМН, получивших алло-ТГСК в возрасте старше 18 лет. Медиана возраста больных на момент алло-ТГСК 25,42 года (18,1–33,9 года). Медиана времени от постановки

диагноза до алло-ТГСК составила 15 месяцев (4–119 месяцев). Распределение по нозологиям: врожденный дискератоз (ВД) — 5, дефицит GATA2 — 3, анемия Фанкони — 2, анемия Даймонда — Блекфена — 2, тяжелая врожденная нейтропения (ТВН) — 1, амегакиоцитарная тромбоцитопения — 1. Показания к алло-ТГСК: трансформация в миелодиспластический синдром (МДС) — у 7 пациентов, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — у 1, тяжелая цитопения с зависимостью от трансфузий — у 6. Тип донора, характеристика трансплантата, режимы кондиционирования и профилактики РТПХ отражены в таблице. Медиана времени наблюдения с момента алло-ТГСК составила 18 месяцев (1–135 месяцев).

Результаты и обсуждение. У 13 из 14 пациентов (93%) зафиксировано приживание трансплантата. Полный донорский химеризм достигнут у 12 больных. Пациенту с ТВН потребовалась повторная алло-ТГСК ввиду первичного неприживания. Случаев отторжения трансплантата не было. Кумулятивная частота острой реакции «трансплантат против хозяина» (II–IV) и хронической (средней—тяжелой степени) составила 36% (95% CI 13–59%) к 150-му дню и 29% (95% CI 9–52%) к 12 месяцам соответственно. Зафиксирован один случай развития онкологического заболевания через 5 лет от алло-ТГСК — плоскоклеточный рак кожи *in situ* у пациента с ВД. Общая выживаемость в течение 1 года составила 62% (95% CI 31–82%). Причины смерти: сепсис ($n = 3$), желудочно-кишечное кровотечение ($n = 1$), кровоизлияние в головной мозг ($n = 1$). У всех пациентов с МДС и ОМЛ после алло-ТГСК была достигнута ремиссия, рецидивы к моменту анализа не документированы.

Заключение. Проведение алло-ТГСК у пациентов с ВКМН во взрослом возрасте ассоциировано с рисками ранних

летальных исходов, однако является эффективным методом коррекции гемопоэза. Требуется дальнейшая оптимизация алгоритмов лечения взрослых пациентов с ВКМН.

Таблица. Характеристика пациентов ($n = 14$)

№	Возраст (лет)/пол	Диагноз	КМ статус	Режим кондиционирования, дозы препаратов (дни от алло-ТГСК)	Профилактика РТПХ, дозы препаратов (дни от алло-ТГСК)	Донор/Источник трансплантата	Клеточность трансплантата CD34 ⁺ ($\times 10^6$ /kg)
1	30/М	ВД	АА	Flu, 120 мг/м ² (с -6 по -3) Cy, 1200 мг/м ² (с -6 по -3)	Thymo, 10 мг/кг (с -5 по -2) CsA (с -1 дня) MMF (с +1 дня)	MRD/КМ	3,5
2	33/М	ВД	МДС	Flu, 120 мг/м ² (с -6 по -3) Cy, 1200 мг/м ² (с -6 по -3)	ATG, 120 мг/кг (с -6 по -3) CsA (с -1 дня) MMF (с +1 дня)	MUD/ПСКК	4,8
3	33/М	ВД	АА	Flu, 120 мг/м ² (с -6 по -3) Cy, 1200 мг/м ² (с -6 по -3)	ATG, 60 мг/кг (с -8 по -7) Cy, 100 мг/кг (+3, +5) CsA (с -1 дня) MMF (с +1 дня)	MMUD/ПСКК	7,4
4	27/Ж	ВД	АА	Flu, 120 мг/м ² (с -6 по -3) Cy, 1200 мг/м ² (с -6 по -3)	Timo, 7,5 мг/кг (с -5 по -3) CsA (с -1 дня) MMF (с +1 дня)	MUD/ПСКК	6,5
5	31/М	ВД	ОМЛ	Flu, 150 мг/м ² (с -6 по -2) Treo, 30 мг/м ² (с -6 по -4)	Cy, 50 мг/кг (+3, +4) Benda, 100 мг/м ² (+3, +4) Tx (с +5 дня) MMF (с +5 дня)	MUD/ПСКК	5
6	29/М	GATA2	МДС	Flu, 180 мг/м ² (с -7 по -2) Bu, 8 мг/кг (с -4 по -3)	Cy, 100 мг/кг (+3, +4) Tx (с +5 дня) MMF (с +5 дня)	MUD/КМ	2,3
7	19/М	GATA2	МДС	Flu, 180 мг/м ² (с -7 по -2) Bu, 10 мг/кг (с -5 по -3)	Cy, 100 мг/кг (+3, +4) Tx (с +5 дня) MMF (с +5 дня)	MMUD/КМ	2,2
8	18/М	GATA2	МДС	Flu, 180 мг/м ² (с -7 по -2) Bu, 8 мг/кг (с -4 по -3)	Cy, 100 мг/кг (+3, +4) Tx (с +5 дня) MMF (с +5 дня)	MUD/ПСКК	6,92
9	23/Ж	АДБ	АА	Flu, 150 мг/м ² (с -6 по -2) Bu, 8 мг/кг (с -4 по -3) Thio, 8 мг/кг (-6)	Cy, 100 мг/кг (+3, +4) Tx (с +5 дня) MMF (с +5 дня)	MUD/ПСКК	4,21
10	18/Ж	АДБ	ЧККА	Flu, 120 мг/м ² (с -6 по -3) Cy, 1200 мг/м ² (с -6 по -3)	Alem, 30 мг (-6) Tx (с -6 дня) MMF (с -6 дня)	MUD/ПСКК	7,6
11	20/М	АФ	МДС	Flu, 120 мг/м ² (с -5 по -2) Cy, 40 мг/кг (с -5 по -2)	ATG, 60 мг/кг (с -7 по -6) Cy, 50 мг/кг (+3, +5) CsA (с -1 дня) MMF (с -3 дня)	MMUD/ПСКК	8,1
12	33/М	АФ	МДС	Flu, 150 мг/м ² (с -6 по -2) Cy, 40 мг/кг (с -5 по -2)	Thymo, 7,5 мг/кг (с -3 по -1) CsA (с -1 дня) MMF (с -3 дня)	MRD/КМ	3,2
13	21/М	ТВН	МДС	Flu, 180 мг/м ² (с -7 по -2) Bu, 10 мг/кг (с -5 по -3)	Cy, 100 мг/кг (+3, +4) Ruxo (с +5 дня)	MMUD/ПСКК	8,2
				Flu, 120 мг/м ² (с -5 по -2) Cy, 1200 мг/м ² (с -5 по -2)	Cy, 50 мг/кг (+3, +4) Benda, 100 мг/кг (+3, +4) Tx (с +5 дня) MMF (с +5 дня)	Haplo/ПСКК	6,8
14	19/М	САМТ	АА	Flu, 150 мг/м ² (с -6 по -2) Treo, 42 мг/м ² (с -5 по -3) Thio, 10 мг/кг (-5)	Cy, 100 мг/кг (+3, +5) Siro (с 0 дня) MMF (с +1 дня)	Haplo/КМ	1,5

Кузьмина Ж.А.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ И МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛОМ У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) имеет высокую вероятность рецидивирующего течения. Терапией первой линии остаются глюкокортикостероиды. В рефрактерных к стандартной терапии и рецидивирующих случаях пациентам требуется подбор иммуносупрессивных препаратов для достижения ремиссии. Ритуксимаб (анти CD-20) широко использовался одним из первых для лечения рефрактерной АИГА с высокой эффективностью (79%). Микофенолата мофетил (ММФ) уменьшает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и также показывает хорошую эффективность при иммунных цитопениях (80%). Однако ответ на ММФ возникает постепенно, поэтому в острой фазе гемолиза обычно требуется более агрессивная терапия.

Цель работы. Оценить эффективность комбинированной терапии ритуксимабом и ММФ при АИГА.

Материалы и методы. Ретроспективная оценка эффективности терапии и длительности ремиссии у пациентов с АИГА, получавших во 2 и более линиях монотерапию ритуксимабом, ММФ и комбинированную терапию.

Результаты и обсуждение. Анализируемые данные были разделены на 3 группы для сравнения. 1-я группа — 35 пациентов,

получавших монотерапию ритуксимабом в дозе 375 мг/м², курс 2–7 введений. У двух пациентов (5,7%) имели место аллергические реакции на введения, не позволившие продолжить терапию. Ответ на ритуксимаб показали 26/35 пациентов (74,3%), из которых 17 (65%) сохранили ремиссию с медианой продолжительности 9 месяцев (мин 1 месяц, мах 11 лет). 2-я группа — 22 пациента, получавших монотерапию ММФ в дозе 30–50 мг/кг/сут. Один пациент (4,5%) имел проявления кишечной токсичности, однако это не потребовало отмены лечения. Ответили на терапию 17/22 пациентов (77,3%), среди которых 16/17 (94%) сохранили ремиссию с медианой продолжительности 10 месяцев (мин 1 месяц, мах 6 лет). При этом 2 пациента сохраняют ремиссию после отмены терапии ММФ в течение 2,5 и 5 лет соответственно. 3-я группа — 27 пациентов, получавших комбинированную терапию ритуксимабом 375 мг/м² курс 2–6 введений и ММФ в дозе 25–50 мг/кг/сут. У 1 пациента отмечались проявления токсичности терапии ММФ (3,7%). Ответили на терапию 100% пациентов, ремиссию сохранили 26/27 пациентов (96%), медиана длительности сохранения ремиссии составила 18 месяцев (мин 1 месяц, мах 5 лет). Сохраняют ремиссию после завершения терапии 5 пациентов

с длительностью от 1 месяца до 3 лет. Статистически значимой разницы в частоте ответов между 1-й и 2-й группой не выявлена ($p > 0,05$), при этом в группе 3 отвечали на терапию значимо чаще, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,001$). Также более длительная ремиссия отмечена в группе 3 по сравнению с 1-й и 2-й группами пациентов ($p < 0,001$). Переносимость терапии удовлетворительная, с низкой частотой

токсичности, сопоставимой во всех группах, которая в основном не требует смены препарата.

Заключение. Назначение комбинированной иммуносупрессивной терапии ритуксимабом и ММФ является высокоэффективным методом терапии АИГА и позволяет достичь длительной ремиссии.

Куксина Е.В., Хичева Г.А., Жемарина И.Б., Купряшов А.А.

РАННЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С УМЕРЕННОЙ КРОВОПОТЕРЕЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

Введение. Анемия вследствие кровопотери в послеоперационном периоде остается широко распространенным и клинически значимым состоянием у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства. Несмотря на частую встречаемость, послеоперационная анемия долгое время воспринималась как вторичное, неизбежное явление, а привычным и единственным методом ее коррекции является трансфузия эритроцитов, несущая за собой потенциальные риски.

Цель работы. Оценить роль фармакотерапии внутривенными препаратами железа в восстановлении эритропоэза в ранние сроки после операции.

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное клиническое исследование включено 200 взрослых пациентов, без анемии, с плановой первичной кардиохирургией, кровопотерей более 500 мл. Пациенты разделены на 2 группы: с ранним послеоперационным лечением 500 мг железа карбоксимальтозата в первые сутки после операции и группу контроля без лечения. Оценивалась безопасность и взаимосвязь сроков проводимой терапии с изменениями параметров гемопоэза.

Результаты и обсуждение. В группе пациентов, получивших внутривенное железо, медиана концентрации гемоглобина была значимо выше в 3, 5 и 7-е сутки послеоперационного периода ($p = 0,019$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$). Прирост концентрации гемоглобина к выписке из стационара составил 13,6 г/л ($p = 0,048$). В послеоперационном периоде отмечены существенные различия в динамике показателей эритропоэза по сравнению с контрольной группой. На 3-и сутки достоверных различий в уровне Ret-He между группами не выявлено (29,05 [31,0–27,43]

vs 28,2 [26,5–30,6] пг, $p = 0,072$), в то время как на 5-е сутки значения Ret-He были значимо выше у пациентов, получивших железо (33,0 [30,9–34,9] vs 29,3 [27,3–32,2] пг, $p < 0,0001$). Доля ретикулоцитов также была выше в группе лечения на 5-е сутки (3,09 [2,43–3,89] vs 2,77 [2,07–3,48]%, $p = 0,022$). Delta-He на 5-е сутки в группе лечения составила 5,5 [3,5–6,4] против –0,4 [–2,5...–2,7] пг в группе контроля. По данным дисперсионного анализа с повторными измерениями для Ret-He и показателей ретикулоцитов зарегистрирован выраженный внутригрупповой эффект времени ($p < 0,0001$), а также значимое взаимодействие факторов «время × лечение», что отражает различия траекторий изменений между группами. Показатели метаболизма железа различались между группами: насыщение трансферрина (TSAT) на 3-и сутки было выше у пациентов, получивших внутривенное железо ($p < 0,0001$), однако к 7-м суткам снижалось в обеих группах. Концентрация сывороточного ферритина была значимо выше в группе лечения ($p < 0,0001$), в концентрации сывороточного трансферрина статистически значимой разницы не наблюдалось ($p > 0,05$) на протяжении всего периода наблюдения. Показатели инфекционной безопасности включали анализ С-реактивного белка и прокальцитонина на 7-е сутки. Статистически значимых различий между группами по уровням CRP ($p = 0,543$) и прокальцитонина ($p = 0,887$) не отмечено.

Заключение. Накопленные данные позволяют рассматривать послеоперационную кровопотерю и следующую за ней анемию не просто как побочный эффект хирургического вмешательства, а как модифицируемый фактор риска, подлежащий ранней целенаправленной диагностике и коррекции.

Кулемина О.В.¹, Чельшева Е.Ю.², Волошин С.В.³, Величко А.Н.², Мартынкевич И.С.⁴, Ефремова Е.В.⁴, Шухов О.А.², Матвиенко Ю.Д.⁵, Читанова Т.В.⁶, Сиordia Н.Т.¹, Лазорко Н.С.¹, Сбитякова Е.И.¹, Точеная Е.Н.¹, Милеева Е.С.⁴, Пирхало А.А.⁴, Немсцверидзе Н.Н.⁴, Шналиева Н.А.¹, Хорджасов Л.О.⁷, Шуваев В.А.⁸, Туркина А.Г.², Ломаиа Е.Г.¹

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПОНАТИНИБОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЕЙ ИЛИ БЕЗ МУТАЦИИ *T315I*

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ³ФГБУЗ «ЛОКБ»; ⁴ФГБУ «РОСНИИГТ ФМБА России»; ⁵ЗАО «Фарм-Холдинг»; ⁶ФГБУЗ «КОД № 1»; ⁷ФГБУЗ «МКНИЦ больница № 52 ДЗМ»; ⁸МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

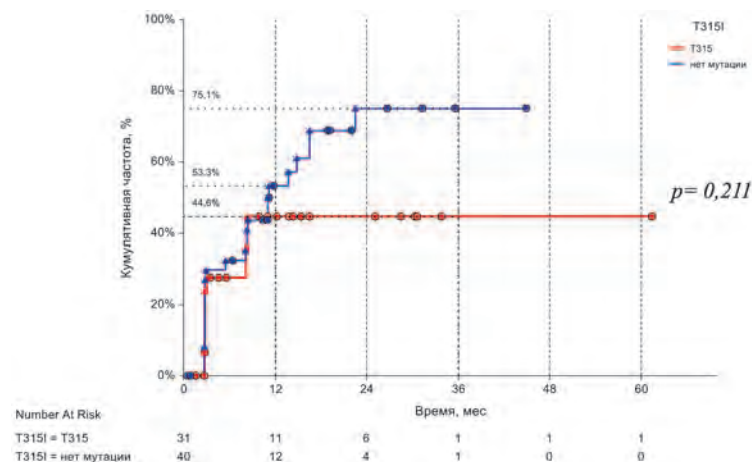


Рис. 1. Сравнение вероятностной кумулятивной частоты достижения М02 у пациентов без мутаций и у пациентов с наличием мутации *T315I*

Введение. Резистентность к терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) отмечается у 50% пациентов уже во 2-й линии терапии хронической фазы (ХФ) хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). Возникновение точечных мутаций в киназном домене BCR::ABL1 является ведущей причиной резистентности, в особенности при наличии мутации *T315I*. Понатаиниб (ПОНА) продемонстрировал высокую эффективность в исследовании ОРТИС у пациентов с резистентностью к ИТК, в том числе с наличием мутации *T315I*. В настоящей работе проведен субанализ когорты пациентов из исследования ОРТИС, включенных в трех центрах Российской Федерации (РФ).

Цель работы. Анализ отдаленных результатов терапии ПОНА у пациентов в 1 ХФ ХМЛ без наличия каких-либо мутаций (БМ) или имеющих мутацию *T315I*.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 85 пациентов, получавших ПОНА в ≥3-й линии терапии в группе БМ или в любой линии при наличии *T315I*. В группу *T315I* включен 31 (36,5%) пациент, включая 3/31 (9,6%) с сочетанными мутациями (*T315I*/G250E, *T315I*/E499E, *T315I*/M244V), в группу БМ — 40 (47,1%) пациентов. Пациенты с мутациями, отличными от *T315I*

(11/85 (12,9%), и с неизвестным мутационным статусом (3/85 (3,5%)) были исключены из анализа. Группы БМ и Т315I были сопоставимы по возрасту и длительности ХМЛ на момент инициации ПОНА и количеству предшествующих ИТК. Вероятность достижения молекулярного ответа 2 (МО2) и большого молекулярного ответа (БМО) оценивалась с помощью функции кумулятивной частоты (КЧ) событий с применением теста Грея. Показатели общей (ОВ), беспрогрессивной (ВБП) и бессобытийной (БСВ) выживаемости были рассчитаны методом Каплана — Мейера с использованием лог-ранг-критерия.

Результаты и обсуждение. Медиана (Ме) длительности терапии ПОНА для пациентов с мутацией Т315I составила 24,2 (1,7–84,3) мес., для пациентов БМ — 46,0 (0,5–88,5) мес. Достоверных отличий вероятностной КЧ достижения молекулярных ответов в группах с Т315I и БМ не было: КЧ МО2 составила 44,6% против 75,1%; КЧ БМО — 50,0% против 88,2% (рис. 1 и 2). При Ме наблюдения 68,2 мес. (1,4–88,5 мес.) показатели ОВ, ВБП и БСВ для пациентов с Т315I и БМ составили 65,1% [95% ДИ 46,9–83,2%] против 86,2%

[95% ДИ 74,8–97,7%] ($p = 0,048$); 64,2% [95% ДИ 43,9–84,4%] против 90,3% [95% ДИ 79,6–100%] ($p = 0,011$); 15,0% [95% ДИ 2,1–28,1%] против 41,8% [95% ДИ 26,2–57,3%] ($p = 0,022$), соответственно (рис. 3–5). В группе Т315I умерло 10 (32%) пациентов, из них от причин, связанных с ХМЛ, — 5 (50%); прогрессия заболевания отмечена у 7 (22,6%) пациентов. Среди пациентов с Т315I продолжают лечение 5 (16%) пациентов с Ме длительности 71,9 (61,6–84,3) мес. В группе БМ умерло 2 (5%) пациента — оба от причин, не связанных с ХМЛ. Прогрессия заболевания констатирована у 1 (2,5%) пациента. Всего 17 (42,5%) пациентов БМ продолжают терапию ПОНА с Ме длительности 77,4 (60,7–88,5) мес.

Заключение. Впервые в РФ проведен анализ когорты пациентов с ХФ ХМЛ с наличием мутации Т315I и БМ, получавших терапию ПОНА. Несмотря на сопоставимые результаты по достижению молекулярных ответов у пациентов обеих групп, наличие мутации Т315I оказалось неблагоприятным фактором при оценке отдаленных результатов выживаемости.

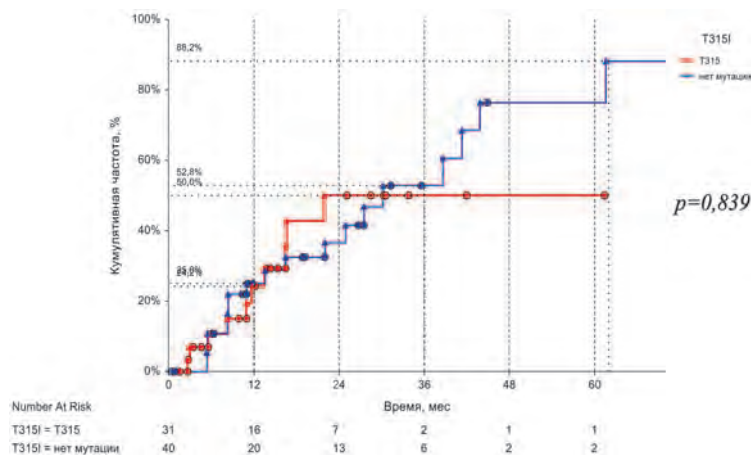


Рис. 2. Сравнение вероятностной кумулятивной частоты достижения БМО у пациентов без мутаций и у пациентов с наличием мутации Т315I

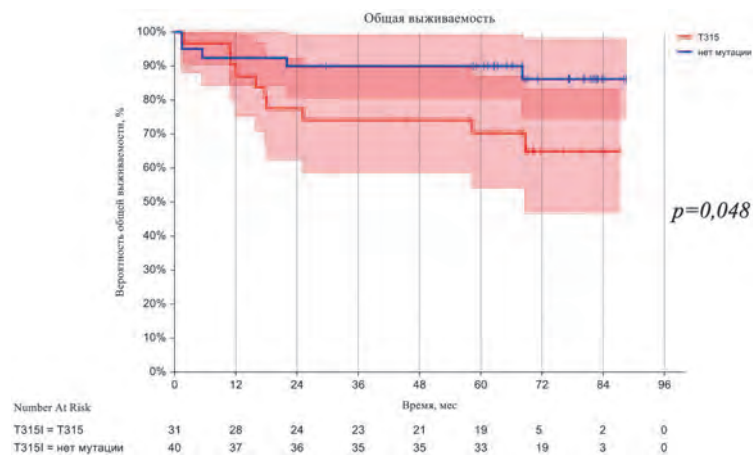


Рис. 3. Показатели общей выживаемости у пациентов без мутаций и у пациентов с наличием мутации Т315I

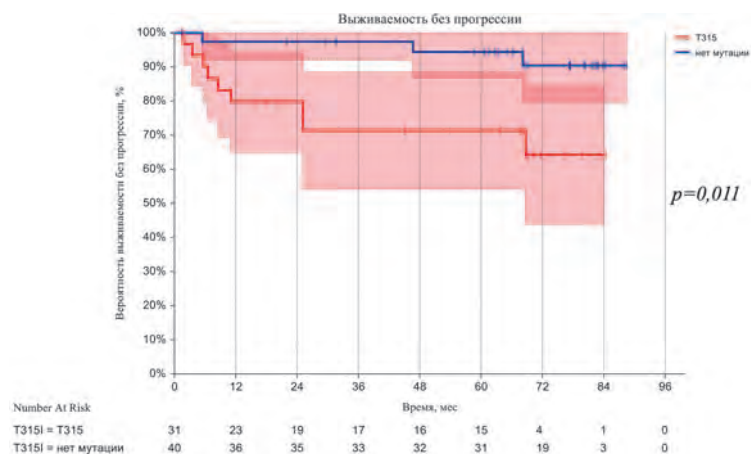


Рис. 4. Показатели выживаемости без прогрессии у пациентов без мутаций и у пациентов с наличием мутации Т315I

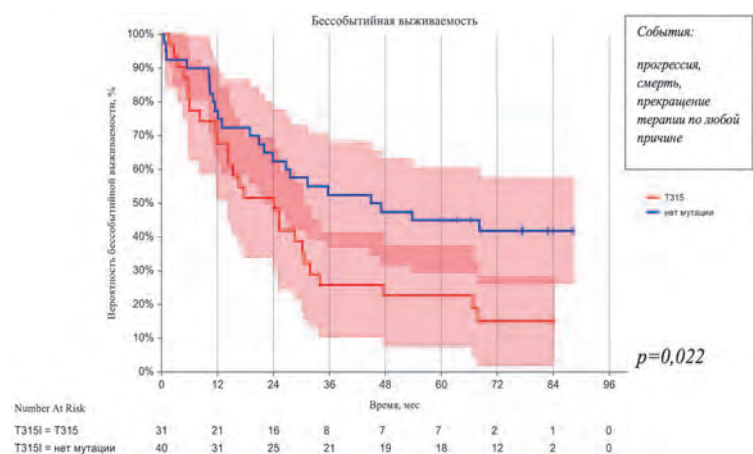


Рис. 5. Показатели бессобытийной выживаемости у пациентов без мутаций и у пациентов с наличием мутации Т315I

Кустова Д.В., Мотыко Е.В., Кириенко А.Н., Леппянен И.В., Иванова К.А., Герт Т.Н., Мартынкевич И.С.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТЕРАПИИ ИТК У ПАЦИЕНТОВ С ХМЛ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. В формировании резистентности к ИТК у пациентов с ХМЛ участвуют не только мутации в киназном домене BCR::ABL, но и другие генетические события — дополнительные хромосомные aberrации (ДХА) и патогенные мутации в различных генах эпигенетической регуляции, сплайсинга и сигналинга.

Цель работы. Комплексный анализ генетического профиля пациентов с различным ответом на терапию и его влияние на развитие резистентности к ИТК.

Материалы и методы. В исследование включены четыре группы пациентов: с BCR::ABL-зависимой резистентностью — 14 пациентов

(7 мужчин и 7 женщин, Ме = 44 года, Ме линии терапии — 3), с независимой резистентностью — 54 пациента (28 мужчин и 26 женщин, Ме = 42 года, Ме линии терапии — 3), с сочетанием ХМЛ и Ph-негативного МПН — 6 пациентов (3 мужчин и 3 женщины, Ме = 59 лет, Ме линии терапии — 1) и ответивших на терапию ИТК — 10 пациентов (7 мужчин и 3 женщины, Ме = 63 года, Ме линии терапии — 1). Всем пациентам выполнены цитогенетическое исследование и полное молекулярно-генетическое исследование, включая NGS-исследование (панель из 118 генов). Статистический анализ включал методы Каплана — Мейера и регрессию Кокса. Для оценки влияния

мутаций с неясной клинической значимостью (VUS) проведен анализ изменений заряда, гидрофобности и объема аминокислотных остатков.

Результаты и обсуждение. Пациенты с резистентностью обладают более сложным и гетерогенным генетическим профилем. ДХА выявлены у 12/54 пациентов с BCR::ABL-независимой и у 5/14 — с зависимой резистентностью. В обеих группах наиболее часто встречалась трисомия 8-й хромосомы (6/12 и 3/5 соответственно). В группах без резистентности ДХА были единичными. Патогенные мутации также чаще встречались при резистентности (16/54 и 9/14 соответственно). При BCR::ABL-независимой резистентности преобладали мутации в гене *ASXL1*, а при зависимой — *RUNX1*. В группах без резистентности выявлены единичные мутации в генах *BCOR* и *BRC42*. Пациенты с BCR::ABL-зависимой резистентностью имели наихудшие показатели выживаемости: Ме общей выживаемости составила 46 месяцев, бессобытийной — 30 месяцев. Регрессионная модель Кокса показала, что наличие хотя бы одной патогенной мутации ассоциировано

с четырехкратным увеличением риска неблагоприятного исхода, а наличие ДХА — с двукратным повышением риска. VUS выявлялись чаще у пациентов с резистентностью, что указывает на более высокий уровень генетической нестабильности. Несмотря на то что VUS не являются самостоятельным неблагоприятным предиктором, оценка их физико-химических свойств показала, что мутации C482R в гене *KDR*, M163K в *DIS3*, G355D в *TET2* и E694G в *IPTKB* существенно изменяют заряд, гидрофобность и потенциальную стабильность. Это позволяет предположить их функциональный вклад в развитие резистентности к ИТК и требует дальнейшего исследования.

Заключение. Резистентность к терапии ИТК ассоциирована с более выраженной генетической нестабильностью, высокой частотой ДХА и патогенных мутаций. Мутации с неясной клинической значимостью могут оказывать значимое функциональное влияние на структуру белков и потенциально участвовать в развитии резистентности. Для уточнения их прогностической значимости необходимы дальнейшие исследования.

Лазарева О.В.¹, Малолеткина Е.С.¹, Шухов О.А.¹, Паровичникова Е.Н.^{1,2}

ХАРАКТЕРИСТИКА АМБУЛАТОРНОГО ЭТАПА ОКАЗАНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Внедрение в амбулаторную клиническую практику в последние 15–20 лет препаратов таргетного (направленного) и иммуномодулирующего действия повлияло и изменило структуру и процесс оказания специализированной медицинской (СМП) гематологической помощи на амбулаторном этапе, ее эффективность. Пациенты с заболеваниями системы крови (ЗСК) наблюдаются пожизненно амбулаторно, порядка 80% из них не требуют госпитализации, что подчеркивает значимость вопросов организации гематологической помощи в амбулаторных условиях, влияющих как на ее качество, так и на качество жизни больных.

Цель работы. Охарактеризовать деятельность амбулаторного этапа СМП по профилю «гематология» в субъектах РФ за период 2019–2024 гг.

Материалы и методы. Для анализа использованы данные форм федерального статистического наблюдения (ФФСН) № 12 и 30, экспертные оценки различных аспектов оказания СМП по результатам выездных мероприятий, чек-листов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты и обсуждение. Работу амбулаторного этапа СМП пациентам с ЗСК обеспечивает ее кадровый состав. Так, за анализируемый период отмечается увеличение числа физлиц — врачей-гематологов, на 26,7% с 446 до 565, преимущественно за счет Центрального и Северо-Западного ФО, штатных единиц — на 10,3% (с 647,25 до 714,00). Число кабинетов врача-гематолога увеличилось с 311 до 361 (+16%). Наибольшее число гематологов амбулаторного этапа закономерно зарегистрировано в Московской (19), Свердловской (11) и Новосибирской (13) областях, Краснодарском крае (17),

республиках Башкортостан (11) и Татарстан (14) ввиду сетевой модели организации службы. В 11 регионах отсутствовали врачи-гематологи (по основной ставке/совмещали работу с другими подразделениями); в 8 регионах страны зарегистрировано по 1 врачу-гематологу. Обеспеченность штатными должностями врачей-гематологов амбулаторного этапа по РФ увеличилась за анализируемый период на 6,8%, составив 0,944 из расчета на 200 тыс. населения (требование приказа Минздрава России от 15.11.2012 № 930н) в 2024 г., однако в 65 субъектах РФ она ниже среднероссийского уровня. Число всех амбулаторных посещений в среднем по РФ увеличилось на 2,1%, с 1 708 023 до 1 745 504, под диспансерным наблюдением на конец 2024 г. состояло 804 485 человек, из них 42% имели впервые в жизни установленные диагнозы. Выполнение диагностических манипуляций — стерильной пункции на амбулаторном этапе доступно в 90% субъектов РФ, трепанобиопсия — 30%; высокотехнологичные методы диагностики ЗСК в системе ОМС на территории «своего» региона доступны лишь 26% пациентов. Лекарственное обеспечение амбулаторного этапа осуществляется из федерального и регионального бюджетов, где последний, несмотря на увеличение по сравнению с 2023 г., значимо влияет на доступность терапии в зависимости от места проживания пациента и, в конечном счете ее результативность (годы сохраненной жизни).

Заключение. Амбулаторное оказание СМП по гематологии пациентам с ЗСК — важный этап, требующий полноценного кадрового обеспечения, доступности необходимого перечня диагностических исследований и лекарственных препаратов, что значимо влияет на эффективность проводимого лечения ЗСК и продолжительность жизни пациентов.

Латышев В.Д.^{1,3}, Ковригина А.М.¹, Щепина К.М.¹, Осипова Д.С.², Костина И.Э.¹, Лукина Е.А.¹

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ТРАМЕТИНИБОМ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С ГИСТИОЦИТОЗАМИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; ³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Гистиоцитозы — группа редких заболеваний, характеризующихся патологической инфильтрацией органов и тканей клетками, происходящими из системы мононуклеарных фагоцитов. В последнее десятилетие получены данные о роли MAPK-сигнального каскада в патогенезе гистиоцитозов, что позволило внедрить в практику BRAF- и MEK-ингибиторы. Вместе с тем стандартные режимы таргетной терапии взрослых больных с гистиоцитозами не разработаны, а их эффективность изучена недостаточно.

Цель работы. Оценка эффективности и безопасности монотерапии траметинибом у взрослых больных с гистиоцитозами.

Материалы и методы. Включали взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ)

или болезни Эрдгейма — Честера (БЭЧ). Все пациенты получали ингибитор MEK-киназы — траметиниб в дозе 1 мг/сут в режиме монотерапии. Для оценки эффективности измеряли размеры очагов/инфильтратов при помощи КТ и/или ПЭТ-КТ в соответствии с критериями RECIST v1.1. При наличии неизмеряемых очагов (поражение кожи, легких) эффективность оценивали клинически.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 32 пациента с медианой возраста 44,5 года. Из них с ГКЛ — 17 человек (53%), с БЭЧ — 13 человек (41%), еще двое — с сочетанной формой заболевания (ГКЛ + БЭЧ). Мутация BRAF V600E в биоптатах тканей выявлена у 27% (8/30) больных. Медиана продолжительности терапии траметинибом составила 21,5 месяца (1–64). На момент

последнего визита 24/32 (75%) пациента продолжают терапию траметинибом. Выживаемость в общей группе составила 97%. Один пациент с БЭЧ и терминальной почечной недостаточностью умер в раннем периоде после трансплантации почки. Частота общего ответа на терапию составила 84% (27/32). Среди ответивших пациентов у 10/27 (37%) зарегистрирован полный ответ, у остальных 17/27 (63%) — частичный ответ. У троих больных (9%) сохранялась стабилизация заболевания. У двоих больных отмечена прогрессия заболевания. В группе ГКЛ частота полных ответов была выше — 47% против 8% в группе БЭЧ. После получения стойкого ответа 10 пациентов были переведены на циклический режим терапии (21 день приема + 7 дней перерыв) без потери эффективности. Наличие хотя бы одного траметиниб-ассоциированного нежелательного явления (НЯ) зарегистрировано у 21/32 (66%)

больных. Отмена терапии вследствие НЯ потребовалась у 5/32 (15,6%) больных. Наиболее частым НЯ была кожная токсичность (grade 1–2) у 18/32 (56%). У одного больного выявлена первично-множественная базальноклеточная карцинома. Еще у двух пациентов отмечался хемоз конъюнктивы, что потребовало перерыва в терапии. У троих больных, получавших траметиниб более 1 года, развилась клинко-лабораторная картина тяжелого холестаза, вероятно, как следствие склерозирующего холангита.

Заключение. Терапия траметинибом у взрослых больных с гистиоцитозами характеризуется высокой эффективностью. Вместе с тем высокая частота НЯ ставит задачу подбора оптимального режима терапии с соблюдением баланса между эффективностью и безопасностью. У большинства больных, достигших ответа, возможна деэскалация дозы траметиниба без потери ответа на терапию.

Лепик Е.Е.¹, Козлов А.В.¹, Кондакова Е.В.¹, Стельмах Л.В.¹, Лепик К.В.¹, Власова Ю.Ю.¹, Попова М.О.¹, Моисеев И.С.¹, Шнейдер Т.В.², Успенская О.С.², Денисова В.В.³, Демченкова М.В.⁴, Кемайкин В.М.⁵, Семенова А.А.⁶, Тумян Г.С.⁶, Зюзгин И.С.⁷, Байков В.М.¹, Михайлова Н.Б.¹, Кулагин А.Д.¹

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ИСХОДЫ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В МЕЖДУНАРОДНОМ МНОГОЦЕНТРОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ АГРЕССИВНЫХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ

¹ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России; ²ГБУЗ «ЛОКБ»; ³НИИ фундаментальной и клинической иммунологии; ⁴ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск; ⁵Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан; ⁶ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ⁷ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Введение. Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) — это редкие, гетерогенные зрелые Т/НК-клеточные неоплазии с преимущественно агрессивным течением и высокой частотой первичной рефрактерности и рецидивов. Мы провели многоцентровый анализ подходов к терапии, включая ТГСК, таргетные и иммунные методы лечения.

Цель работы. Оценить эффективность ключевых терапевтических стратегий при агрессивных ПТКЛ и их влияние на долгосрочные клинические исходы.

Материалы и методы. Всего включено 204 пациента с агрессивными формами ПТКЛ. По классификации ВОЗ (5-е издание, бета-версия): ПТКЛ, NOS — 33%; ALK + АККЛ — 15%; ALK-АККЛ — 19%; нодальная Т-клеточная лимфома с фенотипом Т-хелперов, ангиоиммунобластный тип — 17%; прочие редкие варианты — 16%. Медиана возраста — 48 лет (1–76), медиана наблюдения — 82 месяца (31–277). Первично рефрактерное/рецидивирующее течение наблюдалось у 84% пациентов ($n = 172$). Ауто-ТГСК выполнена 79 пациентам, алло-ТГСК — 28. Таргетная и иммунотерапия применялись у 76 пациентов (37%) согласно биологическим характеристикам опухоли.

Результаты и обсуждение. Пятилетняя ОВ — 49,5%, а БПВ — 14%. Подгрупповой анализ эффективности первой линии терапии у молодых пациентов, не получавших ауто-ТГСК, показал сопоставимые результаты между режимом СНОЕР и более интенсивными схемами (43% против 47,5%; $p = 0,02$). Вместе с тем было продемонстрировано преимущество консолидации первого химиочувствительного ответа посредством выполнения ауто-ТГСК: БПВ достигала 57,9% по сравнению с 21% без ТГСК ($p = 0,024$). Сравнение эффективности

ауто-ТГСК, выполненной в первой и более поздних линиях терапии, выявило достижение пятилетней БПВ 60 и 37% соответственно ($p = 0,026$). Опыт применения таргетной и иммунотерапии показал достижение частоты общего ответа при использовании брентуксимаба ведотина в монорежиме — 48%, в комбинации — 52%; ниволумаба в монорежиме — 50%, в комбинации — 22%; ALK-ингибиторов в монорежиме — 83%, в комбинации — 100%. У 15 пациентов с химиорефрактерным течением, которым была проведена алло-ТГСК, таргетная или иммунотерапия применялась в качестве bridge-терапии. Алло-ТГСК с профилактикой РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида, выполненная в полном ответе, обеспечила БПВ 73,3%. Сравнительный анализ ауто- и алло-ТГСК во второй и последующих линиях терапии выявил тенденцию в пользу алло-ТГСК, хотя статистической значимости достигнуто не было ($p = 0,11$).

Заключение. При лечении агрессивных форм ПТКЛ стандартные химиотерапевтические режимы обладают ограниченной эффективностью. Консолидация первого ответа с помощью ауто-ТГСК рассматривается как предпочтительная стратегия в рамках терапии первой линии. Обоснованность проведения ауто-ТГСК на более поздних этапах лечения остается предметом дискуссии и требует дальнейшего изучения. Алло-ТГСК является результативным подходом с потенциальной возможностью излечения пациентов с р/р агрессивными ПТКЛ. Применение таргетной и иммунотерапии способствует улучшению прогнозов у больных с р/р течением заболевания, в том числе при использовании этих методов в качестве bridge-терапии перед алло-ТГСК.

Лучкин А.В.^{1,2}, Фидарова З.Т.^{1,2}, Абрамова А.В.¹, Михайлова Е.А.¹

НОСИТЕЛЬСТВО ГЕРМИНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ, ОТВЕЧАЮЩИХ ЗА РАЗВИТИЕ ВРОЖДЕННОЙ КОСТНОМЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, У БОЛЬНЫХ С ПРИОБРЕТЕННОЙ АПЛАЗИЕЙ КОСТНОГО МОЗГА

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Врожденные синдромы костномозговой недостаточности (врКМН), такие как анемия Фанкони, врожденный дискератоз (ВД) и др., могут иметь аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный или X-сцепленный типы наследования. Однако наличие только гетерозиготной мутации при отсутствии клинко-лабораторных диагностических критериев не позволяет доказать конституциональный характер болезни при выявлении гипо/аплазии костного мозга. Приобретенная апластическая анемия (АА), в свою очередь, характеризуется аутоиммунным подавлением пролиферации гемопоэтических стволовых клеток с развитием аплазии костного мозга.

На сегодня нет данных о том, насколько бессимптомное наличие герминальных мутаций, отвечающих за развитие врКМН, может вносить вклад в течение приобретенной АА.

Цель работы. Изучить течение приобретенной гипо/аплазии костного у больных с носительством герминальных мутаций, характерных для врКМН.

Материалы и методы. Было проанализировано 5 больных с приобретенной гипоплазией костного мозга и выявленными герминальными мутациями в генах *FANCI*, *TERC*, *CTCI*, *ADA*, характерными для врКМН. Из них 3 наблюдались с приобретенной АА

(2 — без ПНГ-клона, 1 — с ПНГ-клоном), а еще 2 — с неясной цитопенией, необъяснимой другими заболеваниями и умеренной гипоплазией костного мозга. При этом у одной больной с умеренной цитопенией и гипоклеточным костным мозгом был семейный анамнез развития ВД, но отсутствовали необходимые клинико-лабораторные критерии для верификации наследственного заболевания. Для исключения конституциональной АА использовались такие методы диагностики,

Таблица. Характеристика больных с носительством герминальных мутаций, отвечающих за развитие врожденной костномозговой недостаточности, и приобретенной гипо/аплазией костного мозга: ВД — врожденный дискератоз; ПВ В19 — парвовирус В19

Больной, пол, возраст	Б. №1 муж., 23 года	Б. №2 жен., 23 года	Б. №3 жен., 30 лет	Б. №4 муж., 20 лет	Б. №5 жен., 57 лет
Основной диагноз	Цитопения, гипоплазия костного мозга	Цитопения, гипоплазия костного мозга Начальные проявления ВД?	Приобретенная апластическая анемия	Приобретенная апластическая анемия, ПВ В19 инфекция	Приобретенная апластическая анемия
Вид герминальной мутации	<i>FANCI</i> гетерозигота	<i>TERC</i> гетерозигота	<i>ADA</i> гетерозигота, ↓ активности ADA 8,1 нмоль/ч/мг	<i>FANCC</i> гетерозигота	<i>CTCI</i> гетерозигота
Характер цитопении	Hb 144 г/л, ↓ PLT 127x10 ⁹ /л, ↓ WBC 3.2x10 ⁹ /л	↓ Hb 115 г/л, ↓ PLT 68x10 ⁹ /л, ↓ WBC 2.2x10 ⁹ /л, ↓ Ne 0.9x10 ⁹ /л Ret. 49.2x10 ⁹ /л	↓ Hb 115 г/л, ↓ PLT 29x10 ⁹ /л, ↓ WBC 1.2x10 ⁹ /л, ↓ Ne 0.5x10 ⁹ /л ↓ Ret. 32.3x10 ⁹ /л	↓ Hb 70 г/л, ↓ PLT 8x10 ⁹ /л, ↓ WBC 0.9x10 ⁹ /л, ↓ Ne 0.3x10 ⁹ /л ↓ Ret. 15.4x10 ⁹ /л	↓ Hb 69 г/л, ↓ PLT 9x10 ⁹ /л, ↓ WBC 0.9x10 ⁹ /л, ↓ Ne 0.4x10 ⁹ /л ↓ Ret. 13.6x10 ⁹ /л
Гистологическая картина в костном мозге	Гипоплазия	Гипоплазия	Гипоплазия	Аплазия, транз. увеличение кол-ва сидеробластов	Аплазия
ПНГ-клон по гранулоцитам	Не выявлен	Не выявлен	Не выявлен	Выявлен 12,7%	Не выявлен
ДЕВ-тест / Относительная длина теломер (4,8-10,1)	Отрицательный / -	Отрицательный / ↓ 5,26	Отрицательный / ↓ 3,3	Отрицательный / 8,5	Отрицательный / -
Терапия	Наблюдение	Наблюдение	Циклоспорин, элтромбопаг	ВВИГ, АТГ, циклоспорин, элтромбопаг, ГКСФ	2 АТГ, циклоспорин, элтромбопаг
Эффективность терапии / исход	Отсутствие прогрессии цитопении	Отсутствие прогрессии цитопении	Без ответа	Без ответа	Без ответа

как полное секвенирование экзона, ДЕВ-тест, определение относительной длины теломер (ОДТ) и др. Ни у одного из больных не было достаточно критериев для диагностирования врКМН.

Результаты и обсуждение. Троем больным с приобретенной АА и носительством мутации КМН проводилась иммуносупрессивная терапия (ИСТ): у двоих использовали ЛАТГ, циклоспорин и элтромбопаг, а еще одному — монотерапия циклоспорином. Также у Б. № 4 была выявлена парвовирус В19-инфекция, что потребовало введения внутривенного иммуноглобулина. При этом ни у одного из них не было достигнуто гематологическое улучшение на ИСТ и все они рассматривались как кандидаты для выполнения алло-ТГСК. Двое больных с неясной цитопенией, гипоплазией костного мозга и носительством мутаций врКМН не имели трансфузионной зависимости и наблюдались без какой-либо терапии. На текущий момент у них отсутствует прогрессия цитопении (наблюдение 2 и 5 лет) и нет данных за развитие МДС и других клональных заболеваний крови.

Закключение. На сегодня неизвестно, насколько носительство мутаций, ассоциированных с развитием врКМН, влияет на течение приобретенных аплазий костного мозга. Необходим тщательный мониторинг этих больных на предмет усугубления цитопенического синдрома, а также развития клональной эволюции заболевания.

Магомедова А.У.¹, Мангасарова Я.К.^{1,2}, Габеева Н.Г.¹, Белкина Д.С.¹, Марголин О.В.¹, Фастова Е.А.¹, Багова М.О.¹, Нестерова Е.С.¹, Витер М.Е.¹, Ковригина А.М.¹, Обухова Т.Н.¹, Бидерман Б.В.¹, Звонков Е.Е.^{1,2}

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ (ДВККЛ) (НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Стандартом лечения пожилых больных ДВККЛ остается протокол R-CHOP. До недавнего времени не было более эффективных протоколов. Сочетание с химиотерапией таргетных препаратов (ибрутиниб, леналидомид, полатузумаб ведотин) увеличило частоту полной ремиссии (ПР), общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ).

Цель работы. Оценить эффективность терапии R-CHOP, R-CHOP-леналидомид (L) — ибрутиниб (I), R-Pola-CHP у пожилых больных ДВККЛ

Материалы и методы. С 2014 по 2025 г. пролечили 48 больных от 65 до 90 лет, медиана — 73 года, мужчин — 15 (31%), женщин — 33 (69%). Критерии включения: больные ДВККЛ без дальнейшего уточнения (БДУ) (*de novo* и трансформированная (тДВККЛ), отсутствие предшествующей химио- и лучевой терапии. Диагноз устанавливали согласно критериям ВОЗ 2008, 2016, 2022 гг. Терапию R-CHOP (исторический контроль) получили 20 человек, 14 (70%) из них — 6 курсов и 6 (30%) — 4 курса; R-CHOP-L-I (леналидомид 10 мг и ибрутиниб 420 мг 1–10 дни) — 20 больных, 18 (90%) получили 4 курса, 2 (10%) — 6 курсов (с тДВККЛ) и R-Pola-CHP получили 8 человек — 4 курса. Четверым больным 80 лет и старше проводили R-mini-CHOP-L-I/ R-Pola-mini-CHP. Характеристика больных представлена в таблице. Пациентам были проведены обязательные

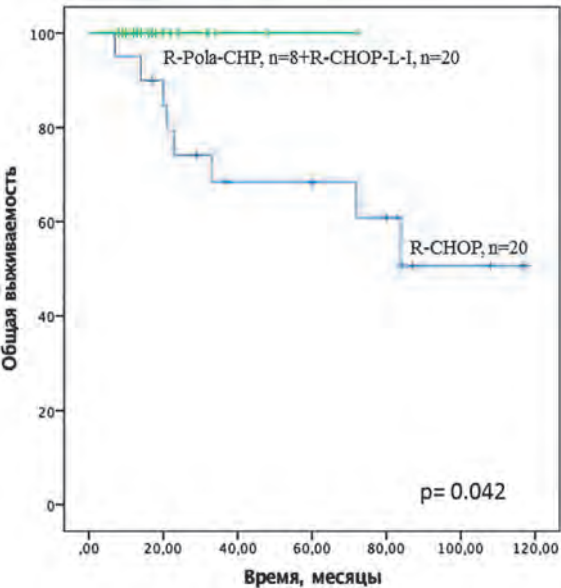


Рис. 1. Общая выживаемость пожилых больных ДВККЛ

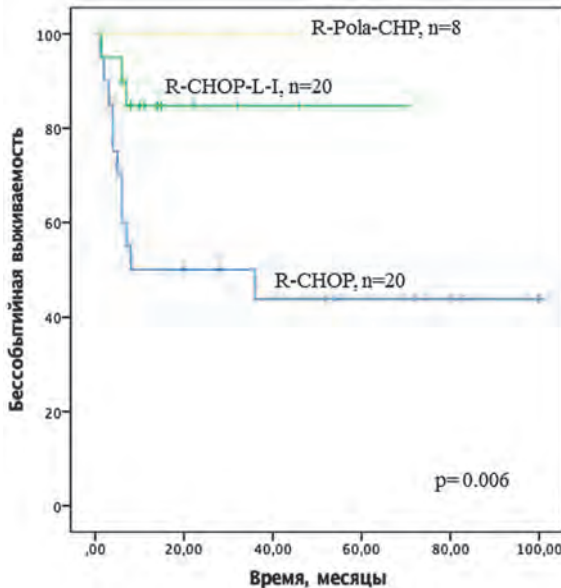


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость пожилых больных ДВККЛ

уточнения (БДУ) (*de novo* и трансформированная (тДВККЛ), отсутствие предшествующей химио- и лучевой терапии. Диагноз устанавливали согласно критериям ВОЗ 2008, 2016, 2022 гг. Терапию R-CHOP (исторический контроль) получили 20 человек, 14 (70%) из них — 6 курсов и 6 (30%) — 4 курса; R-CHOP-L-I (леналидомид 10 мг и ибрутиниб 420 мг 1–10 дни) — 20 больных, 18 (90%) получили 4 курса, 2 (10%) — 6 курсов (с тДВККЛ) и R-Pola-CHP получили 8 человек — 4 курса. Четверым больным 80 лет и старше проводили R-mini-CHOP-L-I/ R-Pola-mini-CHP. Характеристика больных представлена в таблице. Пациентам были проведены обязательные

рутинные исследования. Цитогенетическое исследование методом FISH на перестройку Bcl-2, Bcl-6, С-трус выполнили 43 (89,6%) больным, молекулярное исследование методом ПЦР на мутацию *TP53* — 23 (48%). Результаты лечения оценивали по критериям Лугано 2014 г. [6]. Событием считали прогрессию, перевод на терапию II линии, рецидив и смерть от любой причины. Ответ оценивали по ПЭТ/КТ, при поражении к/м выполняли трепанобиопсию, иммунофенотипирование к/м методом проточной цитофлуориметрии и В-клеточную клональность методом ПЦР.

Результаты и обсуждение. Мутация гена *TP53* была выявлена у 6 (26,1%) из 23 больных, Bcl-6 — у 9 (20,9%) из 43 и С-трус — у 1 (2,3%) из 43 человек. На терапии R-CHOP PR достигнута у 12 (60%), ЧР — у 5 (25%), прогрессия — у 3 (15%) больных, всем больным с ЧР и с прогрессией проводили терапию II линии R-DHAP. Рецидив развился у 3 (25%) человек через 7, 10 и 36 месяцев соответственно; у больного с рецидивом через 7 месяцев была *de novo* ДВККЛ, у остальных 2 — тДВККЛ. На терапии R-CHOP-L-I PR достигнута у 18 (90%) из 20, в том числе у 4 из 5 — с мутацией *TP53*. Рецидив развился у 1 (5%) больного с *de novo* ДВККЛ через 6 месяцев. На терапии R-Pola-CHP PR достигнута у всех 8 больных и не было рецидива. Общая и БСВ больных на R-CHOP составила 50 и 43%, на R-CHOP-L-I — 100 и 85%, на R-Pola-CHP — 100 и 100% соответственно ($p = 0,042$ и $0,002$) (рис. 1 и 2). Медиана наблюдения составила 60, 15 и 16 месяцев соответственно. Гематологическая и негематологическая токсичность была приемлемой на всех протоколах лечения.

Заключение. Таким образом, сочетание терапии R-CHOP с таргетными препаратами значительно улучшает ответ на терапию и увеличивает ОВ и БСВ пожилых больных ДВККЛ, БДУ; у больных *de novo* ДВККЛ достаточно проведения 4 курсов; сокращает сроки лечения с 4,5 до 2,5 месяца и наличие мутации гена *TP53* не сказалось на результатах лечения.

Таблица. Характеристика и результаты лечения пожилых больных ДВККЛ

Показатели	Протоколы			Всего
	R-Pola-CHP n = 8 (16,6%)	R-CHOP-L-I n = 20 (41,7%)	R-CHOP n = 20 (41,7%)	
Возраст/лет/ медиана (диапазон)	73 (69–78)	72 (65–90)	74 (65–82)	73 (65–90)
Пол / n (%)				
Муж / Жен	4//4	5 (25%)/15 (75%)	6 (30%)/14 (70%)	15(31%)/33(69%)
Стадии				
I/II (bulky diseases)	-/1	3 (15%)/1 (5%)	-/5 (25%)	3 (6,25%)/7 (14, 6%)
III/IV	-/7	-/16 (80%)	3 (15%)/12 (60%)	3 (6,25%)/35 (72,9%)
Нейролейкемия/ интратумор ЦНС	-	1 (5%)	-	1 (2,1%)
	-	-	-	-
IPI				
1–2 — низко-промеж.	-/1	2 (10%)/1 (5%)	1 (5%)/3 (15%)	3 (6,25%)/5 (10,4%)
3–5 — высоко-промеж.	2//5	3 (15%)/14 (70%)	4 (20%)/12 (60%)	9 (18,75%)/31 (64,6%)
GCB-вариант	2	4 (20%)	2 (10%)	8 (16,7%)
Non-GCB-вариант	6	16 (80%)	18 (90%)	40 (83,3%)
<i>de novo</i> ДВККЛ	7	11 (55%)	15 (75%)	33 (68,75%)
тДВККЛ	1	9 (45%)	5 (25%)	15 (31,25%)
Перестройка:	n = 8	n = 20	n = 15	43 (100%)
с-трус	-	1 (5%)	-	1 (2,3%)
bcl-2	-	-	-	-
bcl-6	2	4 (20%)	3 (20%)	9 (20,9%)
Мутация TP53	у 1 из 6	у 5 (31,25%) из 16	0/1	у 6 (26,1%) из 23
Число курсов, n				
4	8	18 (90%)	6 (30%)	32 (66,7%)
6	-	2 (10%)	14 (70%)	16 (33,3%)
Летальность	-	-	-	-
Прогрессия	-	-	3 (15%)	3 (6,3%)
ЧР	-	2 (10%)	5 (25%)	7 (14,5%)
ПР	8	18 (90%)	12 (60%)	38 (79,2%)
Рецидив	-	1 (5%)	3 (25%)	4 (8,3%)

Малинникова Е.Ю.

ЗА ПРЕДЕЛАМИ ЛЕГКИХ: ПОЧЕМУ ГЕМАТОЛОГ ДОЛЖЕН БЫТЬ ГОТОВ К ТЯЖЕЛОМУ ГРИППУ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Введение. Грипп является одной из самых серьезных проблем мирового общественного здравоохранения. Ежегодно на планете происходит 1 миллиард случаев заболевания гриппом, из которых от 3 до 5 миллионов представляют собой тяжелые случаи, в результате которых умирают от 290 000 до 650 000 человек. Благодаря сегментарной РНК генетический материал вируса реплицируется независимо один от другого, а потом собирается в комплексы, благодаря чему вирусы легко образуют реассортанты.

Цель работы. Анализ современных данных о вирусе гриппа.

Материалы и методы. Обзор литературных данных.

Результаты и обсуждение. Пандемические вирусы возникают в результате скрещивания вирусов гриппа птиц и животных, в том числе человека. Так, реассортантный вирус получает преимущества, поскольку обладает одновременно генами вирусов животного/человека и птиц и способен вызывать пандемию. В 1997 г. в Гонконге возникла вспышка, вызванная вирусом H5N1. Вирус был тщательно изучен и устранен. Но гены вируса продолжали циркулировать в составе других вариантов. В 2003 г. образовался реассортант, способный передаваться от человека к человеку. Описаны летальные случаи от тяжелой вирусной пневмонии, вызванной новым вариантом H5N1. Для развития пандемии необходимы три условия:

- активная передача вируса от больного человека к контактному;
- новый вирус должен быть высоко вирулентен;
- новый вирус должен вытеснять из циркуляции другие штаммы и серотипы.

Необходимость постоянного проведения противоэпидемических мер несомненна. Среди этих мер: ранняя диагностика тяжелых пневмоний и пневмонитов, соблюдение правил безопасности при контакте с птицами (домашними и дикими, особенно водоплавающими) и, конечно, вакцинация. Существующие вакцины способны защитить от преодоления вирусом межвидового барьера и предотвратить перекрест инфекции. Но из-за непрерывного мутационного процесса потребуются месяцы для изменения этих вакцин под новый вариант вируса в случае пандемии гриппа H5N1. Вспышки гриппа у птиц происходят регулярно. Новый тип вируса птичьего гриппа A(H5N8), который был выявлен у нескольких сотрудников птицефабрики на юге России, в феврале 2021 г., появился при вспышке среди поголовья птиц. Тогда глава Роспотребнадзора Анна Попова предупредила, что, вероятнее всего, скоро подобный вирус мутирует и сможет активно передаваться от человека человеку, но есть время подготовиться к такому сценарию — разработать тесты и создать вакцину.

Заключение. Приобретение вирусами мутаций и повышение их вирулентности вызывают крайнюю обеспокоенность. Процесс накопления мутаций и рекомбинации сдерживает ежегодная вакцинация. Также обеспокоенность вирусологического сообщества вызывают вирусы H5 и H7, поскольку они обладают высоким потенциалом стать причиной пандемии с высокой заболеваемостью и смертностью. Нужны фундаментальные исследования в поиске эквивалентов влияния на генетические процессы для определения тактики специфической профилактики и лечения вирусных инфекций.

Малолеткина Е.С.¹, Лазарева О.В.¹, Паровичникова Е.Н.^{1,2}

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ РИСКИ ВРАЧА-ГЕМАТОЛОГА

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. В современной России профессия врача перестала быть престижной. Важнейшей причиной этой давно наметившейся тенденцией является низкое качество жизни врачей. Изучить отношение практикующих врачей-гематологов с разным стажем работы к специальности «гематология» с учетом разных факторов риска.

Цель работы. Определить наиболее значимые профессиональные риски специальности «гематология» для разработки мер по снижению кадрового дефицита.

Материалы и методы. Были проанализированы данные анонимного онлайн-анкетирования 460 врачей-гематологов для взрослого населения 73 субъектов РФ из всех федеральных округов в 2025 году. Структура опрошенных в зависимости от стажа работы врачом-гематологом: 151 (32,8%) — 15–30 лет, 120 (26,1%) — 6–15 лет, 117 (25,4%) — 1–5 лет и 72 (15,7%) — свыше 30 лет. Статистическая обработка информации осуществлена с помощью программ Excel, SAS.

Результаты и обсуждение. У 125 (27,2%) выбор специальности был случайным. При выборе самого важного профессионального риска 390 (83,2%) отметили постоянный стресс (преобладает в группах с опытом работы до 15 лет), 49 (10,7%) — воздействие вредных химических веществ, 11 (2,4%) — возможность инфицирования и 8 (1,7%) — насилие (физическое и словесное). Моральное удовлетворение от работы получают 418 врачей (90,9%). Гематологи со стажем менее 15 лет значительно меньше удовлетворены работой ($p = 0,04$, OR = 2). Среди основных причин кадрового дефицита 224 (48,7%) выбрали тяжелую умственную работу/многозадачность (1 пр.), 98

(21,3%) — низкую зарплату (ЗП), 94 (20,4%) — высокий уровень стресса, 44 (9,6) — ответственность, в том числе уголовную. Выбирают 1 пр. преимущественно в группах 1–5 лет и свыше 30 лет. Повторно выбрали бы специальность «гематология» 394 (85,7%). Врачи со стажем менее 15 лет достоверно чаще не сделали бы повторный выбор ($p = 0,03$, OR = 1,81). Считают, что не получают достойную ЗП 346 (75,2%) опрошенных, чаще — более опытные врачи. Врачи недовольные ЗП, достоверно чаще не сделали бы повторный выбор профессии ($p = 0,004$, OR = 3,14) и чаще думают о переезде ($p = 0,01$, OR = 2,03). Думают о переезде в другой регион 102 (22,2%) врача, со стажем менее 15 лет — значимо чаще ($p < 0,001$, OR = 3,16).

Заключение. Сегодня организация лечебного процесса накладывает на врача требования по выполнению не свойственных для специальности обязанностей (экономиста, IT-специалиста), что приводит к большой нагрузке в условиях выраженного кадрового дефицита. Наиболее подвержены риску ухода из специальности «гематология» врачи с опытом менее 10 лет, что говорит о значимости внедрения системы наставничества в каждом коллективе. Для сохранения кадрового потенциала специальности необходимо, помимо поднятия престижа профессии врача, принятие на государственном уровне мер социальной и юридической защищенности редких специальностей, таких как гематология, и пересмотру нормативов трудовой деятельности и активного внедрения цифровых технологий, включая продукты искусственного интеллекта («голосовой ввод текста»).

Малясова Н.С., Павлова А.В., Абасов Р.Х., Деордиева Е.А., Сметанина Н.С., Райкина Е.В.

СОМАТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ *TP53* КАК ПРЕДИКТОР РИСКА МИЕЛОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ ШВАХМАНА – ДАЙМОНДА

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Синдром Швахмана – Даймонда (СПД) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся костномозговой гипоплазией и высоким риском развития миелоидных новообразований, включая МДС и ОМЛ. Основой патогенеза служат мутации в гене *SBD5*, нарушающие биогенез рибосом. В медицинской научной литературе имеются данные о том, что у пациентов с СПД экспрессия *TP53* в костном мозге была повышена по сравнению с пациентами с другими формами костномозговой недостаточности. Дефицит *SBD5* накладывает ограничение на приспособленность клеток, что определяет селекцию соматических клонов через различные механизмы. Мутации в гене *TP53* приводят к неадаптивному пути, для которого характерен повышенный лейкозный потенциал вследствие инактивации контрольных точек опухолевых супрессоров.

Цель работы. Оценить связь между наличием соматических мутаций в гене *TP53*, их аллельной нагрузкой и клинико-гематологическими признаками прогрессирования в миелоидные новообразования при СПД.

Материалы и методы. В исследование был включен 41 пациент (1–18 лет) с подтвержденным диагнозом СПД. Было проведено таргетное секвенирование нового поколения (NGS) ДНК, выделенной из образцов костного мозга и периферической крови, с использованием специально разработанной панели для оценки клональности гемопоэза.

Результаты и обсуждение. Соматические варианты в гене *TP53* были выявлены у 8 пациентов (19,5%). Из них только один пациент (14,3%) развил ОМЛ. Большая часть выявленных генетических изменений в гене *TP53* (8 из 9 вариантов) имела невысокую (3–7%) долю

альтернативного аллеля (VAF) и была представлена миссенс-заменими, локализованными в ДНК-связывающем домене белка. У всех пациентов с такими вариантами, включая одного пациента с двумя независимыми мутациями в *TP53* с VAF 3%, за период наблюдения отсутствовали иные соматические события и цитогенетические аномалии, а также не было отмечено признаков прогрессирования в МДС/ОМЛ. Отсутствие признаков прогрессии заболевания также отмечалось у двух пациентов с различными комбинациями генетических вариантов: у первого — при сочетании выявленного варианта в гене *TP53* (VAF = 5%) с двумя компенсаторными соматическими вариантами, приводящими к потере функции, в гене *EIF6* (VAF 4 и 9% соответственно), а у второго — при наличии одного соматического варианта в гене *TP53* (VAF = 4%) и гене *SBD5* (VAF = 9%). У пациента, развившего ОМЛ, помимо мутации в гене *TP53* с высоким VAF (58%) цитогенетически был обнаружен клон с делецией длинного плеча хромосомы 5, моносомией хромосомы 7 и делецией 3'-конца гена *ETV6*.

Заключение. Изолированные соматические мутации в гене *TP53* с низкой аллельной нагрузкой могут длительно персистировать без развития злокачественного процесса, что указывает на их недостаточный онкогенный потенциал отдельных клонов с вариантами в гене *TP53*. Развитие МДС и ОМЛ может быть ассоциировано со значительной клональной экспансией клеток, несущих подобные мутации в комплексе с другими хромосомными aberrациями. Для стратификации риска у пациентов с СПД критически важна комплексная оценка не только факта наличия мутаций в гене *TP53*, но и их аллельной нагрузки, а также поиск сопутствующих цитогенетических нарушений.

Манучарова К.А., Кробинец И.И., Щапова А.Ю.

ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ МНОГОКРАТНЫХ ГЕМОТРАНСФУЗИЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕМОЛИЗА, ОБУСЛОВЛЕННОГО АЛЛОАНТИТЕЛАМИ СИСТЕМЫ KIDD

ФГБУ «РОСНИИГТ ФМБА России»

Введение. Пациенты, нуждающиеся в многократных гемотрансфузиях, составляют группу высокого риска аллоиммунизации. Особую проблему представляют аллоантитела к антигенам системы Kidd, характеризующиеся низкой avidностью и транзиторным титром, что может приводить к ложноотрицательным результатам рутинного скрининга и развитию посттрансфузионных гемолитических реакций, в том числе отсроченных.

Цель работы. Демонстрация значимости редких, но клинически важных систем групп крови на примере клинического случая.

Материалы и методы. Материалом исследования являлись результаты иммуногематологических исследований (гелевая система BIO-RAD (Швейцария)) и данные медицинской документации.

Результаты и обсуждение. Пациент 66 лет с верифицированным в 2014 г. В-ХЛЛ (CD19⁺, CD5⁺, CD23⁺; исходный лимфоцитоз $120 \times 10^9/\text{л}$), получавший терапию FCR (1-я линия, 2016 г.) и RB (2-я линия, 2019 г.). При поступлении в апреле 2024 г. на фоне прогрессии отмечалась анемия 2 ст. (Hb 87 г/л), тромбоцитопения 3 ст. (PLT $34 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоз (WBC $63,2 \times 10^9/\text{л}$), тотальная лимфоидная инфильтрация костного мозга (94,6%). В связи с отягощенным кардиологическим анамнезом, нарастанием анемии до 3 ст. и анемическим синдромом начата гемотрансфузионная терапия. Группа крови В(III) Rh⁺, фенотип CcEeK⁺. Первичный скрининг антител — отрицательный. Первая трансфузия ФЭВ — без осложнений с адекватным приростом Hb (76 → 85 г/л). Иницирована терапия 3-й линии (венетоклакс + ритуксимаб). Повторные трансфузии (2-я и 3-я)

неэффективны, появились лабораторные признаки гемолиза: билирубин — 40,9 мкмоль/л, повышение ретикулоцитов и фрагментированных эритроцитов, эритроцитурия (50 в п/з) при отрицательных результатах ПАГТ и НАГТ. Следующая трансфузия ФЭВ, несмотря на отрицательный скрининг, стандартное совмещение и отрицательную биопробу, через 1 час вызвала картину острого гемолиза. Для оценки иммунологической совместимости были исследованы остатки перелитой среды и кровь пациента. При расширенном исследовании выявлены анти-Jk^a антитела класса IgM (ПАГТ отрицательный). Венетоклакс временно отменен. Все последующие трансфузии проводились по индивидуальному подбору с учетом анти-Jk^a, что исключило повторение гемолиза. Несмотря на обязательное проведение скрининга аллоантител в НАГТ, риск невыявления анти-Jка остается высоким. Данные антитела характеризуются «эффектом дозы», низкой avidностью и аффинностью. Кроме того, титр анти-Jк антител быстро снижается до неопределяемого. Поэтому такие пациенты остаются в группе риска по развитию посттрансфузионного гемолиза и каждая последующая трансфузия ФЭВ, содержащая Jка антиген, приведет к увеличению титра антител и развитию гемолиза.

Заключение. Для минимизации трансфузионных рисков критически важны учет и пожизненное документирование выявленной аллосенсибилизации к антигенам редких систем (Kidd). Наличие у пациента персональной карты аллосенсибилизации после выписки является обязательным элементом преемственности.

Маркелов В.В.¹, Осипов Ю.С.², Соколова Е.К.³, Волошин С.В.⁴, Пятин Д.П.⁵, Алексеева Ю.А.², Синкевич А.А.⁶, Терешенкова П.А.⁷, Хасанова Н.А.⁸, Суртаева Д.И.⁹, Зинина Е.Е.¹⁰, Самойлова О.С.¹¹, Минаева Н.В.¹², Гломина Н.Н.¹³, Анчукова Л.В.¹⁴, Патракова Е.В.¹⁵, Зубкова Е.В.¹⁶, Кувшинов А.Ю.¹⁷, Зюзгин И.С.¹⁸, Украинченко Е.А.¹⁹, Колесникова М.А.²⁰, Степочкин И.С.²¹, Павлюченко Е.С.²², Виноградова Ю.Н.²³, Константинова Т.С.⁵, Гавриленко А.Н.¹, Давтян А.А.³, Мясников А.А.⁷, Медведева Н.В.⁸, Чекалов А.М.¹, Попова М.О.¹, Салогуб Г.Н.², Федорова Л.В.¹, Лепик К.В.¹, Стельмах Л.В.¹, Кондакова Е.В.¹, Байков В.В.¹, Михайлова Н.Б.¹, Кулагин А.Д.¹

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМфомы ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ВСЕРОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой; ²ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; ³ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России»; ⁴ГБУЗ «ЛОКБ»; ⁵ГАУЗ СО «СОКБ № 1»; ⁶ГБУЗ «ККБ № 1»; ⁷ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская больница им. В.А. Баранова»; ⁸ГБ № 31; ⁹ГБУЗ «ККБ»; ¹⁰БУ «СОКБ»; ¹¹ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»; ¹²ФГУ «КНИИГПК ФМБА России»; ¹³ГБУЗ «ККБ имени С.И. Сергеева»; ¹⁴БУЗ ВО «ВОКБ № 1»; ¹⁵БУЗ ВО «ВОКБ № 2»; ¹⁶ГБУЗ «ООД»; ¹⁷ФГБУ «РОСНИИГТ ФМБА России»; ¹⁸ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ¹⁹ГБ № 17; ²⁰ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»; ²¹ГБУЗ «НОКБ»; ²²ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России; ²³ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России

Введение. Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) представляет собой редкий вариант лимфом иммунопривилегированных областей, характеризующийся агрессивным клиническим течением. В настоящее время в России отсутствуют систематические данные о результатах лечения и прогнозе у пациентов с ПЛЦНС, а текущий терапевтический ландшафт остается неопределенным.

Цель работы. Оценить клинко-эпидемиологические характеристики и эффективность первой линии иммунохимиотерапии (ИХТ) у пациентов с ПЛЦНС в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В период с 2010 по 2025 г. из 23 центров России в ретроспективное исследование были включены 222 взрослых пациента с диагнозом ПЛЦНС, которые получали лечение по протоколам ИХТ. Ключевые характеристики пациентов и заболевания представлены в таблице.

Результаты и обсуждение. В структуре ИХТ режимы на основе высокодозного метотрексата (HD-MTX, $\geq 3 \text{ г/м}^2$) использовались у 154 пациентов (69%). Наиболее часто используемыми режимами на основе HD-MTX являлись: R-HDMTX-AraC ($n = 49$; 22%), R-HDMTX ($n = 31$; 14%), R-MP(D)V ± Len ($n = 24$; 11%). Режимы с включением MTX $< 3 \text{ г/м}^2$ применялись у 23 (10%) пациентов. У 15 (7%) больных использовалась методика интраартериальной ХТ с включением MTX в условиях временного открытия ГЭБ. Остальные пациенты ($n = 31$; 14%) получали другие интенсивные (R-DeVIC — $n = 3$; 1%) и неинтенсивные

режимы ($n = 28$; 13%), преимущественно на основе темозоломида ($n = 11$; 5%). Оценка ответа была произведена у 190 больных (86%). Объективный ответ (ОО) был достигнут у 130 пациентов (68%), включая полный ответ у 73 (38%) и частичный ответ у 57 (30%), стабилизацию у 20 (11%), прогрессирование у 40 (21%). Летальность, связанная с осложнениями, до рестадирования наблюдалась у 15 больных (7%).

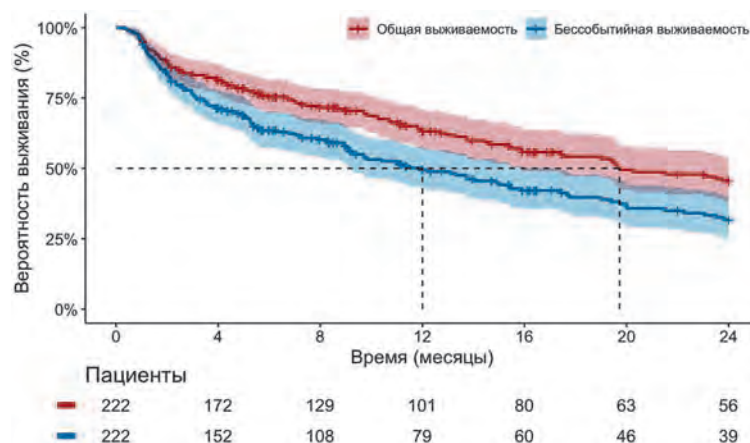


Рис. Общая и бессобытийная выживаемость у пациентов с ПЛЦНС

Частота достижения ОО была выше у пациентов, которые получили HDMTX, — 67% в сравнении с пациентами из группы неинтенсивных режимов — 37%, $p < 0,001$. При медиане наблюдения 12 мес. 2-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 46% (95% ДИ 38–54), а 2-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) — 32% (95% ДИ 25–40) (рисунок). По результатам однофакторного анализа на ОВ (HR = 2,47; $p = 0,001$) и БСВ (HR = 2,75; $p < 0,001$) влиял только ECOG статус. Использование HDMTX характеризовалось лишь тенденцией к улучшению ОВ (HR = 0,71; $p = 0,14$) и БСВ (HR = 0,68; $p = 0,07$). Попарное сравнение наиболее часто используемых режимов на основе HDMTX (R-HDMTX, R-HDMTX-AraC, R-MP(D)V ± Len) не выявило различий в показателях ОВ и БСВ ($p > 0,05$). Среди пациентов с ОО ($n = 130$), консолидацию получили 45 (35%): 27 (21%) — ВДХТ с последующей ауто-ТГСК и 18 (14%) — тотальное облучение ГМ. Показатели 2-летней ОВ и БСВ в группе консолидации составили 80% (95% ДИ 66–96) и 63% (95% ДИ 57–86). Не было зафиксировано влияния метода консолидирующей терапии ни на БСВ ($p = 0,78$), ни на ОВ ($p = 0,96$).

Заключение. Клинический профиль пациентов в целом соответствует опубликованным данным. Большинство пациентов получали схемы лечения, соответствующие международным рекомендациям, тем не менее у значительной части использовались неоптимальные подходы. Самые высокие показатели выживаемости наблюдались у пациентов, которые достигли ОО и получили консолидирующую 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, Егорова А.С.², Степочкин И.С.², Королева Е.В.³, Сычева Т.М.⁴, Бельгесова В.П.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

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ И МИЕЛОФИБРОЗОМ В РОССИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ГБОУЗ «НОКБ»; ³ГБУЗ ТО «ОКБ № 1»; ⁴ГБУЗ АО «АМОКБ»; ⁵БУЗОО «ГКБ № 1 им. Кабанова А.Н.»; ⁶ОГБУЗ «Иркутская ОИКБ»; ⁷ГБУЗ СО «ЦГБ № 7»; ⁸ГБУ РО «РОКБ»; ⁹ФГБОУ ВО «КРАСГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; ¹⁰ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Введение. Истинная полицитемия (ИП) и миелофиброз (МФ) характеризуются наличием конституциональных симптомов (КС), высоким риском тромбозов, медленно прогрессирующим течением с возможной трансформацией в острый миелоидный лейкоз. У больных с симптомами опухолевой интоксикации наблюдается подавленное эмоциональное состояние, снижены качество жизни, повседневная активность и трудоспособность. Наличие КС является неблагоприятным фактором, включенным в прогностические шкалы по определению ожидаемой общей выживаемости больных МФ. Неконтролируемые КС служат дополнительным критерием, определяющим начало медикаментозного лечения.

Цель работы. Изучить демографические и клинические характеристики, качество жизни пациентов с МФ или ИП.

Материалы и методы. В многоцентровое наблюдательное проспективное клиническое исследование с целью описания подходов к лечению пациентов с МФ и ИП с КС в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации включены 2005 больных из 49 центров: ИП — 1019 (50,8%), МФ — 986 (49,2%). КС оценивались по опроснику МПН-10.

Результаты и обсуждение. На момент установления диагноза медиана возраста у больных ИП 57 лет (17–86), МФ — 55 лет (16–91). Соотношение м:ж при ИП было 391:628, МФ 332:654. Трепанобиопсия выполнена больным ИП в 57,3% случаев, МФ — 92%. Молекулярно-генетический анализ был выполнен у 1848 больных. Среди больных ИП мутация V617F в гене *JAK2* обнаружена у 902 (88,5%), мутации в экзоне 12 гена *JAK2* — 10 (4,1%). У больных МФ мутация в V617F в гене *JAK2* выявлена у 669 (67,8%). Мутации в гене *CALR* определены

Таблица. Ключевые характеристики пациентов и заболевания	
Характеристики	n = 222 (100%)
Пол	
Мужской	96 (42%)
Женский	126 (58%)
Возраст на момент постановки диагноза, медиана (диапазон)	59 (27–82)
ECOG-статус	
ECOG 1	63 (28%)
ECOG ≥ 2	159 (72%)
Группа риска по шкале MSKCC	
Низкий	28 (12%)
Промежуточный	86 (39%)
Высокий	108 (49%)
ВИЧ-положительный статус	10 (5%)
Диагностическая манипуляция	
Хирургическая резекция	122 (55%)
Стереотаксическая биопсия	99 (44%)
ИФТ ликвора	1 (1%)
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	217 (98%)
Поражение глубоких структур ГМ	137 (62%)
Многоочаговое поражение ГМ	108 (49%)
Лептоменингеальное поражение	22 (10%)

у 89 больных МФ (24,6% от всех выполненных исследований). Мутации в гене *MPL* выявлены в 16 случаях МФ. Концентрация эритропоэтина исследована у 56,0% больных. Спленомегалия определялась у 789 больных (48,0%) ИП и 756 (76,7%) МФ. Тромботические события в анамнезе или на момент установления диагноза были в 140 (13,7%) случаях у больных ИП, в 121 (12,3%) — МФ. У больных ИП выявляли тромбоз в системе портальных сосудов ($n = 28$), глубоких вен нижних конечностей ($n = 33$), инфаркт миокарда ($n = 31$), ОНМК ($n = 48$). При МФ тромбоз портальных сосудов у 34 больных, глубоких вен нижних конечностей — у 25, инфаркт миокарда — у 32, ОНМК — у 30. У одного больного могло быть несколько тромботических событий. Кровотечения были в 44 (4,3%) случаях у больных ИП, в 87 (8,8%) — МФ. Распределение больных ИП по группам риска в соответствии со шкалой Marchioli: низкий — 495 (48,6%); промежуточный — 432 (42,4%); высокий — 92 (9,0%). Распределение больных МФ по группам риска по шкале IPSS: низкий — 27,4%; промежуточный-1 — 32,8%; промежуточный-2 — 24,3%; высокий — 15,5% больных. Выраженность КС, оцениваемых по шкале MPN-10, у пациентов с ИП несколько снизилась через 24 мес. — с 26,59 до 21,83 баллов; у пациентов с МФ — с 29,75 до 26,45.

Заключение. Диагноз ИП и МФ устанавливается в среднем возрасте (до 60 лет). Преобладающее большинство пациентов — женщины. В реальной клинической практике строгое соблюдение требований диагностики МПН не выполняется в полной мере. У пациентов высокий риск как артериальных, так и венозных тромбозов. Несмотря на проводимую терапию, качество жизни снижено из-за наличия КС.

Меликян А.Л., Гилязитдинова Е.А., Суборцева И.Н., Авербух О.М., Лукина Е.А.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ СИСТЕМНОГО МАСТОЦИТОЗА: ОПЫТ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мидостаурин — первый таргетный препарат, зарегистрированный в РФ для лечения взрослых больных с распространенным системным мастоцитозом (агрессивный системный мастоцитоз, системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим

новообразованием, тучноклеточный лейкоз), улучшивший показатели общей выживаемости и качество жизни больных системным мастоцитозом по данным клинических исследований, эффективный независимо от наличия мутации D816V C-KIT.

Цель работы. Оценить результаты таргетной терапии системного мастоцитоза (СМ) в клинической практике.

Материалы и методы. Проведен анализ данных 19 больных с системным мастоцитозом (СМ), наблюдающихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ и получавших терапию мидостаурином с 2021 по 2025 г. Соотношение мужчины: женщины 1:1,7 (7:12), диапазон возраста 36–79 лет (Me = 65) на момент начала таргетной терапии. Диагноз установлен в соответствии с критериями ВОЗ: агрессивный СМ у 7 пациентов (37%), системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим новообразованием (СМ-АГН) — 7, тлеющий вариант СМ-3 (16%), 2 — вторичный тучноклеточный лейкоз (ТКЛ). Препарат назначался в дозе 100 мг 2 раза в день, перорально, длительно.

Результаты и обсуждение. Случаи распространенного мастоцитоза составили 84% (16 из 19 больных), у всех пациентов отмечался как минимум 1 С-признак. Мутация D816V C-KIT обнаружена у 15 (79%) больных. Мидостаурин в качестве первой линии терапии назначен 3 (16%) больным, большинство пациентов имели неудачи предшествующей терапии гидроксикарбамидом (7), иматинибом (4), интерфероном-альфа2b (3), преднизолоном (2), кладрибином (1). Два пациента получали комбинированную терапию мидостаурином

и гидроксикарбамидом, из них 1 больная продолжает лечение мидостаурином после алло-ТКМ. Длительность терапии 2–53 мес. (медиана 12 мес.). В результате терапии достигнуто клиническое улучшение в течение первых 6 мес. у 12 больных (63%), стабилизация в 5 (26%) случаях. Различий в ответах на терапию в зависимости от мутации C-KIT не было. Всего за период наблюдения умерло 7 (37%) больных, из них от прогрессирования основного заболевания 4, в том числе 1 больная ТКЛ после предшествующей терапии иматинибом и кладрибином, в течение 2 мес. от начала лечения мидостаурином. При применении мидостаурина нежелательные явления III–IV ст. не выявлены. Временное снижение дозы на 50% (100 мг/сут.) проводилось 4 (21%) больным в связи с нежелательными явлениями со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея). Ни в одном случае терапия не была прекращена в связи с нежелательными явлениями.

Закключение. Лечение мидостаурином позволяет достичь клинического улучшения и стабилизации заболевания у большинства больных СМ, вне зависимости от мутационного статуса C-KIT и предшествующей терапии. Необходимо дальнейшее накопление опыта, в том числе по применению мидостаурина в первой линии терапии больных распространенным СМ.

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

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОГО МАСТОЦИТОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Диагностика системного мастоцитоза (СМ) является сложной задачей из-за редкости заболевания, а также его биологической и клинической гетерогенности. На ранних стадиях заболевания клинические симптомы мастоцитоза разнообразны и неспецифичны. Пациенты долгое время наблюдаются у врачей разных специальностей (дерматолога, аллерголога, гастроэнтеролога, ревматолога, травматолога) и только при возникновении цитопении, спленомегалии или лимфаденопатии направляются к гематологу. Кроме того, СМ часто ассоциирован с миелоидными неоплазиями (СМ-АГН), что вызывает дополнительные трудности при диагностике.

Цель работы. Проанализировать результаты первичной диагностики СМ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ анамнестических, клинико-лабораторных, морфологических, молекулярно-генетических данных 144 пациентов СМ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2013 по 2025 г. Возраст пациентов от 18 до 80 (Me = 55) лет, соотношение жм 1,3:1 (64 и 80). Диагноз у всех пациентов был установлен по критериям ВОЗ.

Результаты и обсуждение. Среди 144 больных СМ индолентный вариант (ИСМ) диагностирован у 75 (52%), изолированное поражение костного мозга было выявлено в 5 (3%) случаях, тлеющий вариант (ТСМ) — 17 (12%), агрессивный (АСМ) — 24 (17%), СМ-АГН — 20 (14%), тучноклеточный лейкоз (ТКЛ) — 3 (2%) пациента. Среди СМ-АГН: ХММЛ — 7, ИП — 3, МПНн — 3, МДС — 2, ОМЛ — 2, МДС/МПН — 2, ПМФ — 1. Анализ анамнестических данных показал, что медиана времени от появления

первых симптомов до установления диагноза СМ составила 6 лет (1–19). Преобладают случаи индолентного СМ без изменений в анализах крови, органомегалии. Все случаи распространенного СМ (рСМ) составили 33% наблюдений. СМ дебютировал с поражения кожи у 105 (73%) больных. Частота поражения кожи уменьшалась по мере нарастания агрессивности заболевания: 95% при ИСМ в сравнении с 30% при рСМ. Случаи анафилаксии выявлены у 75% больных костномозговой формой СМ, при ИСМ — 28%, тлеющем СМ — 30%, в 1 случае ТКЛ. Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ отмечено у 4%. Патологические переломы на фоне остеопороза 5%. Среди обследованных мутация D816VC-KIT выявлена у 73% больных СМ. Нормальный уровень триптазы отмечен у 10% больных, выше 200 мкг/л — в 15% наблюдений. У всех пациентов независимо от статуса мутации D816V в гене C-KIT и уровня триптазы крови выявлено поражение костного мозга при морфологическом исследовании трепанобиоптата в виде тучноклеточной пролиферации, что является главным критерием диагностики СМ.

Закключение. Диагностика СМ требует комплексного междисциплинарного подхода. Все больные с кожным мастоцитозом должны быть обследованы с целью исключения СМ. В то же время отсутствие кожных проявлений не исключает диагноз СМ, требуется настороженность у больных с анафилактическими реакциями, остеопорозом, очаговым поражением костной ткани, стойкими эрозивно-язвенными процессами ЖКТ. Анализы на сывороточную триптазу, мутацию D816V C-KIT могут быть использованы в качестве скрининга, но не заменяют проведения трепанобиопсии костного мозга.

Михайлов М.И.¹, Кюреган К.К.¹, Туполева Т.А.², Баженов А.И.³, Потемкин И.А.¹

ПРОБЛЕМА ГЕПАТИТА Е В СЛУЖБЕ КРОВИ

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России;

³ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Введение. В некоторых странах мира (Великобритания, Германия, Япония и США) в практику службы крови внедрено тестирование доноров крови на наличие маркеров вируса гепатита Е (РНК ВГЕ) с последующим отстранением позитивных лиц от кроводачи. В России такая практика не применяется. Продолжается дискуссия о значимости гепатита Е (ГЕ) в практике обеспечения безопасности переливания крови. Главным аргументом против тестирования донорской крови на РНК ВГЕ является отсутствие регистрируемых случаев посттрансфузионного ГЕ в России и якобы незначительный уровень распространенности этой инфекции у реципиентов гемотрансфузий.

Цель работы. Определить распространенность маркеров ГЕ в двух группах лиц с иммуносупрессией — пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов (ПТСО), и пациентов с онкогематологическими заболеваниями (ПОГЗ). Кроме того, представить свое мнение о важности диагностики ВГЕ-инфекции для профилактики этого заболевания.

Материалы и методы. На наличие анти-ВГЕ и РНК ВГЕ исследована сыворотка крови 100 ПОГЗ, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, и 628 ПТСО, находившихся на лечении в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского».

Результаты и обсуждение. Маркеры ВГЕ-инфекции определены у ПОГЗ в 13% случаев до пересадки костного мозга и в 36% ($p < 0,05$, критерий Фишера) — после пересадки. После оперативного вмешательства частота выявления анти-ВГЕ IgG у ПОГЗ достоверно увеличилась и составила 24% ($p < 0,05$, критерий Фишера), частота выявления анти-ВГЕ IgM составила 8% без достоверного увеличения относительно уровней до пересадки костного мозга. Частота выявления хронической ВГЕ-инфекции, определяемой как виремия в течение 6 месяцев и дольше, составила 0,16% среди ПТСО. Также ранее нами было установлено,

что в России риск передачи ВГЕ с донорской кровью составляет примерно 1 случай на 5 тысяч донаций. Этот показатель сходен с таковым в странах, где введено тестирование на наличие РНК ВГЕ.

Закключение. По нашему мнению, полученные результаты свидетельствуют о необходимости введения дополнительных мер по обеспечению безопасности гемотрансфузий путем внедрения выборочного или универсального скрининга доноров на РНК ВГЕ, и в первую очередь тех, донации от которых предназначены для пациентов с иммуносупрессией.

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

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АКТИВАЦИИ СИГНАЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «РОСНИИГТ ФМБА России»

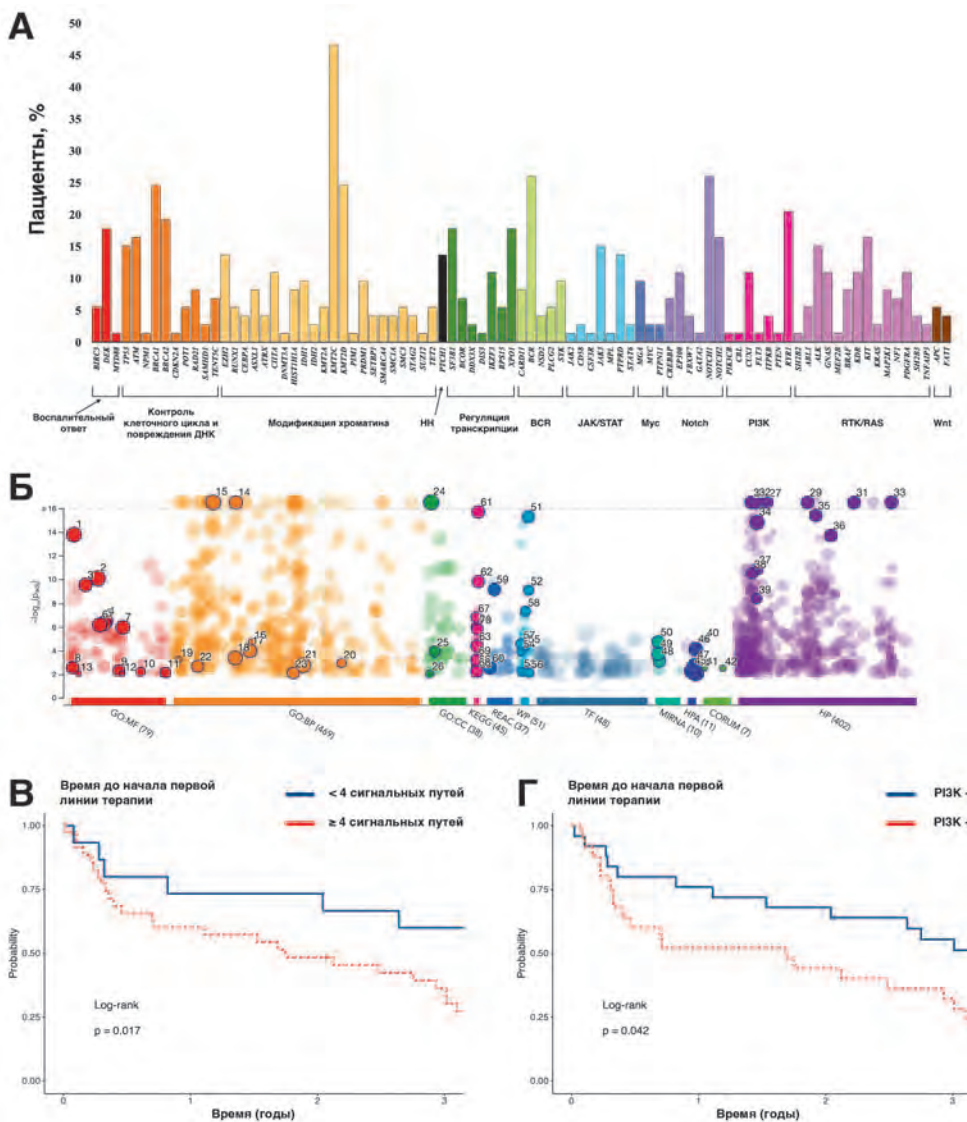


Рис. А: Гистограмма распространенности мутаций генов по сигнальным клеточным путям у пациентов с ХЛЛ. Б: График Manhattan-plot функционального анализа обогащения генов ХЛЛ. Ось X представляет функциональные термины. Ось Y показывает скорректированные на множественные сравнения p -значения обогащения в отрицательной логарифмической шкале по основанию 10 [$-\log_{10}(p_{adj})$]. Все точки представляют $p \leq 0,01$. Точки, обозначенные насыщенным цветом, границей черного цвета и числовым идентификатором, являются значимыми. В: Время до начала первой линии терапии пациентов с ХЛЛ в подгруппах с <4 и ≥4 активированных сигнальных путей. Г: Время до начала первой линии терапии пациентов с ХЛЛ в подгруппах с наличием (+) и отсутствием (-) активации PI3K сигнального пути. Д: Общая выживаемость пациентов с ХЛЛ в подгруппах с <4 и ≥4 активированных сигнальных путей. Е: Выживаемость без прогрессии пациентов с ХЛЛ в подгруппах с <4 и ≥4 активированных сигнальных путей. Ж: Выживаемость без прогрессии пациентов с ХЛЛ в подгруппах с наличием (+) и отсутствием (-) активации BCR сигнального пути. З: Выживаемость без прогрессии пациентов с ХЛЛ в подгруппах с наличием (+) и отсутствием (-) активации Wnt сигнального пути.

Введение. Ключевую роль в патогенезе хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) занимает активация клеточных сигнальных путей. Однако прогностическая роль спектра и количества активированных путей требует дальнейшего изучения.

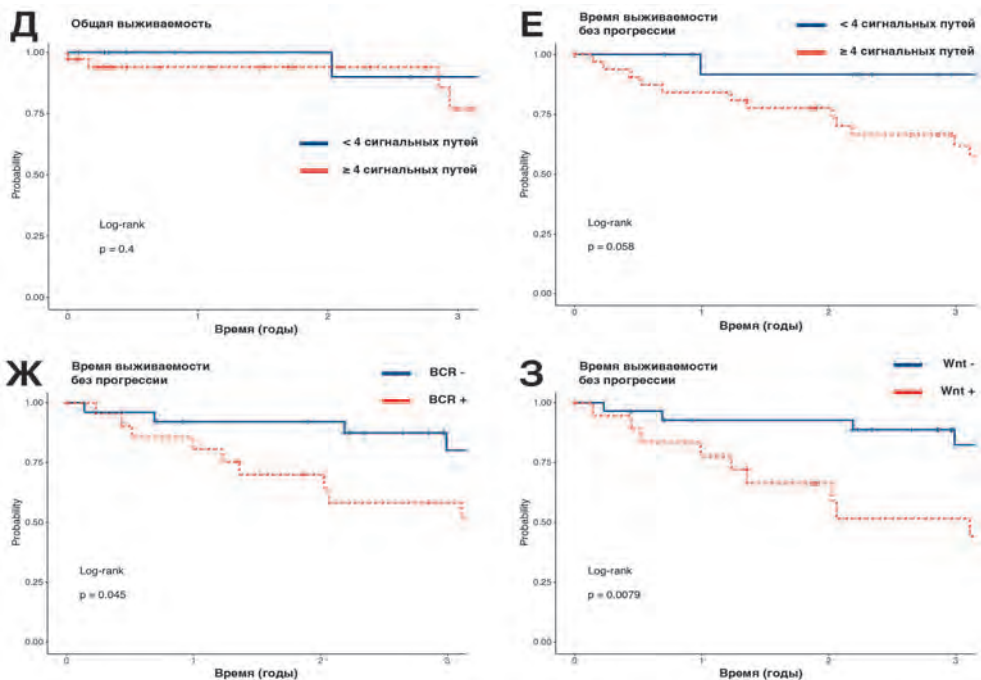
Цель работы. Оценка прогностической значимости активированных сигнальных путей у пациентов с ХЛЛ в отношении показателей: времени до начала первой линии терапии (ВТ1), общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессии (ВБП).

Материалы и методы. В исследование включено 50 пациентов с впервые диагностированным ХЛЛ (iwCLL 2018). Методом секвенирования нового поколения (NGS) до инициации терапии первой линии выполнен мутационный скрининг (кастомная панель 118 генов, NextSeq, Illumina). Медиана времени наблюдения за когортой с момента выполнения NGS составила 3,1 года (1 мес. — 5,2 года). Мутированные гены классифицированы в 14 ключевых сигнальных путей (Notch, Wnt, Myc, Hedgehog, модификация хроматина, регуляция транскрипции, контроль клеточного цикла и повреждения ДНК, Hippo, RTK/RAS, PI3K, JAK/STAT, TGFb, BCR, воспалительный ответ). Функциональный анализ обогащения генов (g:GOST) проведен на платформе g:Profiler. Статистический анализ выполнен в Jamovi v.2.6.44.0.

Результаты и обсуждение. Выявлена 391 мутация в 80 из 118 генов в образцах ДНК всех исследуемых больных. Функциональный анализ подтвердил значимое обогащение генов в категориях, ключевых для патогенеза ХЛЛ: эпигенетическая регуляция через изменение активности гистонов (GO:0042393, $p = 0,005$) и ДНК-связывающих комплексов (GO:0003677, $p = 1,72E-14$), дисфункция сигнальных путей ($p < 0,001$), а также нарушение регуляции клеточного цикла (WP179, $p = 2,634E-5$; KEGG:04110, $p = 1,048E-6$) и апоптоза (WP3651, $\log_{10}(p\text{-значение}) = -11,7$). Количество функционально измененных сигнальных клеточных путей равнялось 12. Медиана активированных сигнальных путей составила 5 (25-й и 75-й процентиля: 4; 6). Наибольшее количество задействованных генов отмечалось в сигнальных путях модификации хроматина (88%), RTK/RAS и контроле клеточного цикла и повреждения ДНК (64% каждый), регуляции транскрипции (58%) и PI3K (50%). Пороговое значение количества активированных сигнальных путей составило 4 (метод максимально выделенной лог-ранговой статистики). Количество

активированных сигнальных путей ≥ 4 значительно сокращало ВТ1 (HR 2,4; 95%ДИ: 1,2–4,8; $p = 0,019$), но не влияло на ОВ ($p = 0,114$) и ВБП ($p = 0,094$). Активация сигнального пути PI3K значительно сокращала ВТ1 (HR 1,9; 95%ДИ: 1,1–3,5; $p = 0,045$). В то время как для сокращения ВБП значимыми были активация путей BCR (HR 3,2; 95%ДИ: 1,1–10,2; $p = 0,05$) и Wnt (HR 4,4; 95%ДИ: 1,4–14,3; $p = 0,015$).

Заключение. Количество задействованных сигнальных путей ≥ 4 служит маркером сокращения ВТ1, однако не ассоциировано с показателями выживаемости. Активация различных сигнальных клеточных путей влияет на клинические исходы неодинаково: PI3K путь преимущественно определяет показатель ВТ1, а BCR и Wnt ассоциированы с более ранней прогрессией заболевания. Полученные данные указывают на целесообразность стратификации пациентов для терапии ингибиторами PI3K и ингибиторами ВТК в зависимости от доминирующего сигнального пути.



Михальцова Е.Д.¹, Мочкин Н.Е.², Олимжонов К.А.³, Самойлова А.А.², Саржевский В.О.², Протопопова Ю.В.², Багова М.О.¹, Фидарова З.Т.^{1,4}, Мангасарова Я.К.^{1,4}, Довыденко М.В.¹, Миронова Д.А.¹, Сайдуллаева И.С.¹, Пичугина А.А.¹, Попова Н.Н.¹, Кузьмина Л.А.¹, Горенкова Л.Г.¹, Звонков Е.Е.^{1,4}, Бахмажапова Д.С.¹, Королева Д.А.^{1,4}, Мельниченко В.Я.², Лучкин А.В.^{1,4}, Терехова Е.О.¹, Дедяев В.А.¹, Лучкина В.К.¹, Моздон М.А.¹, Ерошенков Д.Ю.¹, Семенова А.А.¹, Кашлакова А.И.¹, Дроков М.Ю.¹, Каюмов А.А.³, Исламов М.С.³, Паровичникова Е.Н.^{1,4}

СТРУКТУРА ОСТРОЙ РТПХ В ИССЛЕДОВАНИИ «РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ОТКРЫТОЕ МЕЖДУНАРОДНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО СРАВНЕНИЮ ЦИКЛОФОСФАМИДА В ДОЗЕ 25 МГ/КГ/СУТ. В КОМБИНАЦИИ С ЦИКЛОСПОРИНОМ А, МИКОФЕНОЛАТОМ МОФЕТИЛОМ И ЦИКЛОФОСФАМИДА В ДОЗЕ 50 МГ/КГ/СУТ. В КОМБИНАЦИИ С ЦИКЛОСПОРИНОМ А, МИКОФЕНОЛАТОМ МОФЕТИЛОМ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ В РЕЖИМЕ ПОНИЖЕННОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ», NCT05158608

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ³Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан; ⁴ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава

Введение. По нашему мнению, одним из самых эффективных и «экономически обоснованных» способов профилактики РТПХ в настоящее время является использование циклофосфамида (ЦФ) в высоких дозах на +3, +4 день после трансплантации. Однако, несмотря на то что посттрансплантационный ЦФ входит с стандартные схемы профилактики РТПХ, обращают на себя внимание проблемы, связанные с токсичностью, такие как отсроченное приживление и иммунная реконституция, кардиальная токсичность и геморрагический цистит. Таким образом, снижение дозы ПТ-ЦФ, а соответственно и уменьшение всех его токсических проявлений может являться перспективным направлением в исследовании тактики иммуносупрессивной терапии при проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови от любого донора и требует дальнейшего детального изучения. Одним из различий этого метода профилактики может стать структура РТПХ, в которой при равной вероятности возникновения количество пациентов с различными степенями тяжести будет отличаться.

Цель работы. Сравнить эффективность и безопасность применения высокодозного циклофосфамида в дозе 25 мг/кг/сут. и циклофосфамида в дозе 50 мг/кг/сут. на +3, +4 день после алло-ТГСК в качестве индуктора толерантности у больных гемобластозами, которым была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови.

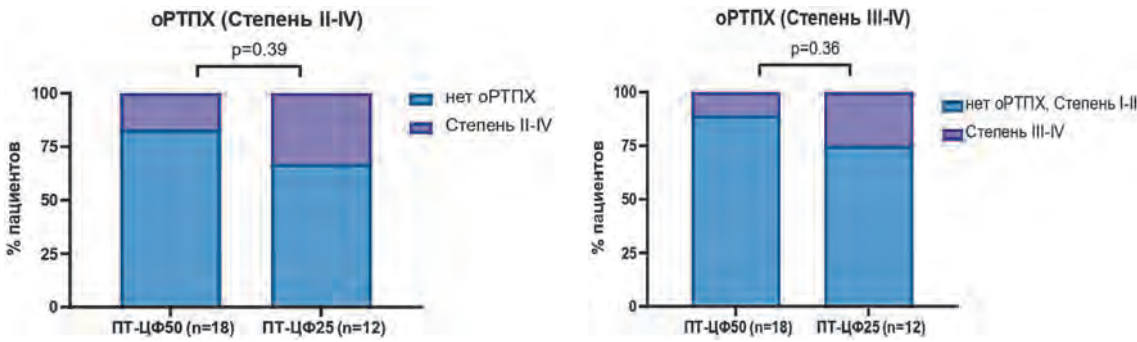
Материалы и методы. В исследование были включены пациенты, которым была выполнена первая алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ в период между 2024–2025 гг. В анализ были включены 30 пациентов с гемобластозами, все были трансплантированы в костномозговой ремиссии заболевания и все получили СКК в качестве источника трансплантата. Кондиционирование было выполнено в режиме пониженной

Таблица. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика	PT-CY50	PT-CY25	p-value ¹
	N = 18	N = 12	
Rand, n (%)			0,62
1	14,0 (77,8)	11,0 (91,7)	
2	4,0 (22,2)	1,0 (8,3)	
Стадия оРТПХ, n (%)			0,70
0	14,0 (77,8)	7,0 (58,3)	
1	1,0 (5,6)	1,0 (8,3)	
2	1,0 (5,6)	1,0 (8,3)	
3	2,0 (11,1)	2,0 (16,7)	
4	0,0 (0,0)	1,0 (8,3)	
Стадия оРТПХ кишки, n (%)			0,35
0	17,0 (94,4)	10,0 (83,3)	
1	0,0 (0,0)	1,0 (8,3)	
3	1,0 (5,6)	0,0 (0,0)	
4	0,0 (0,0)	1,0 (8,3)	
Стадия оРТПХ кожи, n (%)			0,86
0	15,0 (83,3)	9,0 (75,0)	
1	1,0 (5,6)	0,0 (0,0)	
2	1,0 (5,6)	2,0 (16,7)	
3	1,0 (5,6)	1,0 (8,3)	
Стадия оРТПХ печени, n (%)			0,090
0	17,0 (94,4)	9,0 (75,0)	
2	1,0 (5,6)	0,0 (0,0)	
3	0,0 (0,0)	2,0 (16,7)	
4	0,0 (0,0)	1,0 (8,3)	

Примечание: ¹ — тест Фишера.

токсичности. 18 пациентов были рандомизированы в группу с дозой ПТ-ЦФ 50 мг/кг, 12 пациентов — в группу 25 мг/кг.



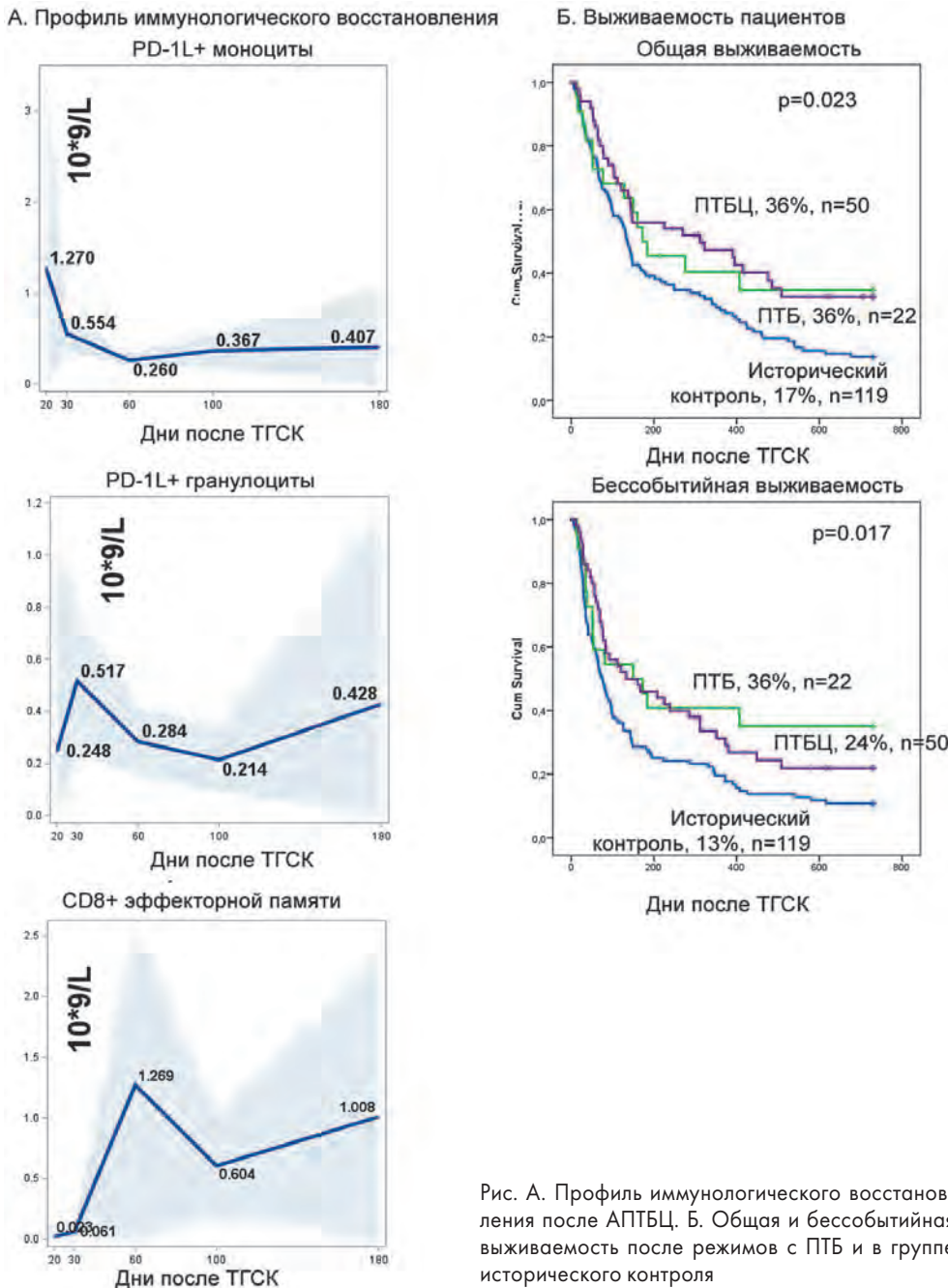
Результаты и обсуждение. В группе ПТ-ЦФ 25 у большего числа пациентов отмечено развитие острой РТПХ (II–IV степени) и (III–IV степени), однако это различие не является диагностически значимым (рисунок).

Заключение. Общая частота развития РТПХ в группе пациентов, получивших ПТ-ЦФ 25 мг/кг, выглядит достаточной приемлемой. По мере дальнейшего набора пациентов в исследование вероятно тенденция сохранится.

Моисеев И.С., Бондаренко С.Н., Власова Ю.Ю., Морозова Е.В., Смирнова А.Г., Епифановская О.С., Жоголев Д.К., Чернышева Д.В., Мазинг А.В., Лапин С.В., Холопова И.В., Ботина А.В., Байков В.В., Косарев О.В., Кулагин А.Д.

РАЗРАБОТКА РЕЖИМА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫМ БЕНДАМУСТИНОМ ПРИ РЕФРАКТЕРНЫХ МИЕЛОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой



Введение. Прогноз после проведения спасительной аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) при рефрактерных миелоидных злокачественных новообразованиях остается неудовлетворительным, а стандартная терапия отсутствует.

Цель работы. Разработать эффективный метод алло-ТГСК для рефрактерных миелоидных неоплазий.

Материалы и методы. Мы провели три проспективных исследования при рефрактерных гематологических неоплазиях, которым выполнена алло-ТГСК (NCT02799147, NCT04943757, NCT07238712, clinicaltrials.gov) в 2016–2025 гг. В исследования всего включено 100 пациентов. В качестве группы сравнения использовался исторический контроль (Zubakovskaya L.S. et al. *Cancer*. 2023 Sep 28;15(19):4758). Иммунологическое восстановление оценивалось проточной цитометрией.

Результаты и обсуждение. В исследовании монотерапии ПТБ продемонстрирована низкая частота рецидивов после алло-ТГСК 26% (95%CI 11–44), но высокая частота вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (вГЛГ) — 70%, включая тяжелые формы у 20% ($n = 30$). Летальность без рецидива составила 46%. Продемонстрирован уникальный профиль иммунологического восстановления с ранним выбросом PD-1L+ гранулоцитов и моноцитов и ранним восстановлением Т-эффекторов. Для снижения частоты вГЛГ проведено второе исследование комбинации ПТБ и посттрансплантационного циклофосфида (ПТБЦ, $n = 50$). Отмечено снижение частоты вГЛГ до 30%, а вГЛГ 4–5-й степени наблюдался у 4% пациентов, 3-й степени — у 8%. Большинство случаев РТПХ также были ассоциированы с вГЛГ (50% vs 16%, $p = 0.02$). Все случаи тяжелого вГЛГ и РТПХ наблюдались у реципиентов трансплантата от частично совместимого донора. Летальность без рецидива составила 20%. Продемонстрирован схожий паттерн РТПЛ и иммунологического восстановления. Количество PD-1L+ моноцитов на 30-й день периферической крови составило $1,3 \times 10^9/\text{л}$ (95%CI 0–3,4), PD-1L+ гранулоцитов — $0,51 \times 10^9/\text{л}$ (95%CI 0,24–0,79). Количество эффекторных

Т-лимфоцитов памяти на Д+60 составило $1,3 \times 10^9/\text{л}$, что являлось основой улучшенной РТПЛ. Третье исследование стартовало в 2025 году и оценивает комбинацию ПТБЦ и абатацепта (АПТБЦ) 10 мг/кг № 4 у реципиентов от частично совместимого донора. Включено 28 пациентов. Не зафиксировано ни одного случая ВГЛГ 4–5-й степени. Летальность без рецидива составила 7%. При миелоидных неоплазиях группы «спасения» двухлетняя общая выживаемость составила 17% в группе исторического контроля, 36% в группе ПТБ, 36% в группе ПТБЦ ($p = 0,023$), а бессобытийная выживаемость — 13, 36

и 24% ($p = 0,017$) соответственно (рис. Б). При медиане наблюдения в группе АПТБЦ зафиксировано 11% рецидивов и 7% летальности, не связанной с рецидивом.

Закключение. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» с помощью режимов на основе ПТБ обеспечивают уникальный профиль иммунологического восстановления с более выраженной РТПЛ, транслирующейся в улучшение общей и беспрогрессивной выживаемости. Модификации ПТБЦ и АПТБЦ позволяют снизить частоту иммунных осложнений и трансплантационную летальность.

Моор Ю.В.

ЦЕНТР АМБУЛАТОРНОЙ ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ – НОВАЯ ФОРМА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ»

ГБУЗ НСО «НКЦК»

Введение. В Новосибирской области за последние 5 лет потребность в компонентах крови имеет выраженную положительную динамику: количество реципиентов увеличилось на 19,5%, число трансфузий — на 25,8%, при этом 57% трансфузий выполняется лицам старше 60 лет с анемией на фоне хронических заболеваний. Трансфузии до определенного времени в нашем регионе выполнялись только в стационарных условиях. Централизованная система иммунологического скрининга и центры заготовки ГСК отсутствовали.

Цель работы. Оценить возможность оказания медицинской помощи в условиях нового структурного подразделения учреждения службы крови (НКЦК) — центра амбулаторной трансфузиологической помощи (ЦАТП).

Материалы и методы. В исследование включены результаты 1847 случаев оказания трансфузиологической помощи в амбулаторных условиях; результаты иммуногематологических исследований 10 276 реципиентов, нуждающихся в индивидуальном подборе компонентов крови; иммуногенетических исследований 76 пациентов и 203 потенциальных донора-родственников; данные о 10 донорах, совершивших донации ГСК.

Результаты и обсуждение. Формирование коморбидной трансфузионно-зависимой когорты новосибирских пациентов способствовало внедрению новых подходов при оказании трансфузиологической помощи — развитию внегоспитальных форм оказания помощи и созданию дневного стационара, а также проведению индивидуального подбора в специализированной лаборатории. Высокие показатели лечения злокачественных новообразований в области онкогематологии привели к увеличению количества пациентов, нуждающихся

в трансплантации КМ и ГСК, а также формированию пула доноров, проживающих на территории Новосибирской области и входящих в Федеральный регистр, создали предпосылки для формирования региональных центров иммунологического типирования и заготовки ГСК. Использование существующей материально-технической базы и структуры НКЦК позволило сформировать структурное подразделение — Центр амбулаторной трансфузиологической помощи, в состав которого входят дневной стационар; иммунологический референс-центр; центр заготовки ГСК. Задачи ЦАТП: проведение заместительной трансфузионной терапии в амбулаторных условиях, проведение полного комплекса иммуногематологических и иммуногенетических исследований, осуществление индивидуального подбора компонентов крови для трансфузионно-зависимых пациентов, в том числе с рефрактерностью к трансфузиям; мобилизация ГСК и проведение процедуры лейкафереза у здоровых доноров. За период существования ЦАТП (с 2017 г.) трансфузионная терапия проведена 1847 пациентам с клинической эффективностью для эритроцитов 99,5%, для тромбоцитов — 91,1% без развития посттрансфузионных осложнений. Эффективность индивидуальных подборов для эритроцитов — 99,7%, для концентрата тромбоцитов — 71,4%. Для 19 пациентов (25%) подобран полностью идентичный или частично совместимый донор-родственник, проведено 18 лейкаферезов у 10 доноров.

Закключение. Учреждения службы крови способны обеспечивать не только качественными компонентами крови, но и внедрять новые модели ведения пациентов, повысив уровень иммунологической безопасности трансфузий и обеспечив сопроводжение трансплантации стволовых клеток в медицинских организациях региона.

Мотыко Е.В.¹, Кириенко А.Н.¹, Кустова Д.В.¹, Герт Т.Н.¹, Леппянен И.В.¹, Моторин Д.В.¹, Гиршова Л.Л.², Карягина Е.В.³, Сидоркевич С.В.¹, Мартынкевич И.С.¹

АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛАНДШАФТА ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА»; ²ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

³СПбГБУЗ «Городская больница № 15»

Введение. Генетические изменения у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) оказывают значительное влияние на течение и исход заболевания, однако влияние отдельных aberrаций на эффективность терапии до конца не изучено. Углубленное исследование патогенеза позволяет выявлять новые прогностические маркеры.

Цель работы. Используя современные методы исследования, оценить молекулярно-генетический профиль больных ОМЛ и изучить влияние найденных aberrаций на прогноз течения заболевания.

Материалы и методы. На таргетной панели из 118 генов методом NGS исследованы 40 больных с *NPM1*+ ОМЛ и 30 пациентов с ОМЛ, отнесенных к группе неблагоприятного прогноза согласно критериям ELN 2022.

Результаты и обсуждение. В группе *NPM1*+ ОМЛ все пациенты имели хотя бы одну дополнительную мутацию к *NPM1*+, в среднем 5 мутаций на пациента. Наиболее часто встречались мутации в генах эпигенетических регуляторов и генах, активирующих

внутриклеточные сигнальные пути. Мутации генов, ассоциированных с миелодисплазией, обнаружили у 20,0%. Обнаружили, что в дебюте заболевания аллельная нагрузка (АН) мутаций в генах *N/KRAS*, *PTPN11* и *FLT3-TKD*, обычно была ниже по сравнению с АН мутаций в гене *NPM1*. При исследовании влияния высокой АН мутаций в *NPM1* в дебюте заболевания на общую выживаемость (ОВ) больных (пороговое значение 43%) выявили, что больные с высокой АН в *NPM1* имели тенденцию к ухудшению ОВ ($p = 0,129$). Выявили, что ОВ менялась в зависимости от количества найденных дополнительных к *NPM1* мутаций — ухудшалась в группе больных, имевших более двух мутаций ($p = 0,05$). ОВ снижалась у пациентов при наличии мутаций в генах, ассоциированных с миелодисплазией ($p = 0,068$), у больных с мутациями *FLT3-ITD* ($p = 0,070$), при сочетании *FLT3-ITD*+*DNMT3A* ($p = 0,047$). В группе больных высокого риска обнаружено 137 мутаций в 58 из 118 исследованных генов; в 34 генах мутации повторялись более двух раз. Мутации были выявлены у всех пациентов (от 1 до 9).

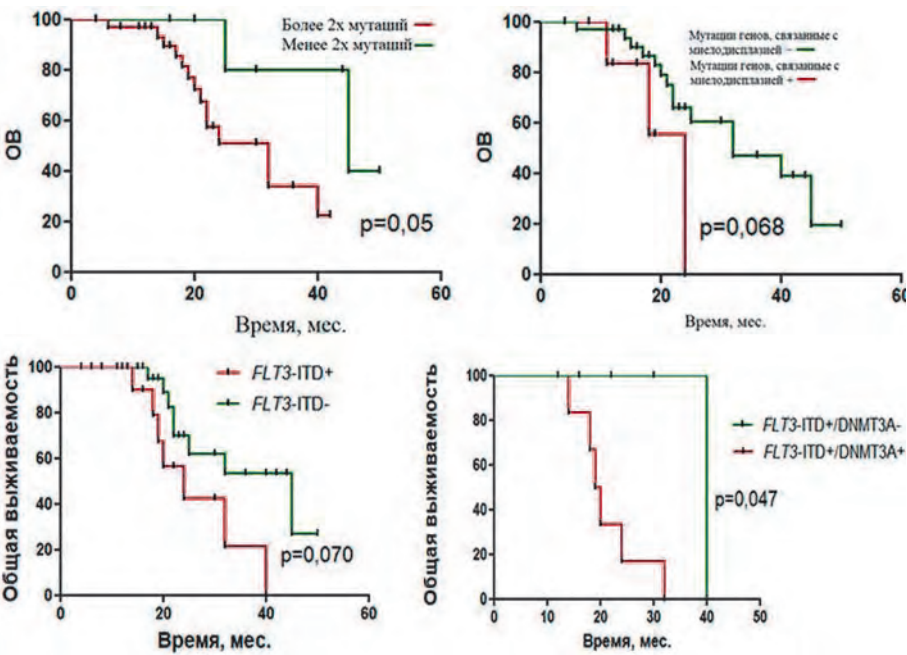


Рис. Прогностическое значение мутаций у больных NPM1+ ОМЛ

Наиболее часто встречающиеся мутации были идентифицированы в генах *ASXL1* (34,5%), *DNMT3A* (27,6%), *PTPN11* и *SRSF2* (20,7%), *TP53* (17,2%). Мутации *PTPN11* чаще встречались совместно с мутациями *DNMT3A*, сопровождаясь повышенным уровнем лейкоцитов ($p = 0,063$ и $p = 0,037$ соответственно). Мутации *TP53* были связаны с комплексным кариотипом ($p = 0,004$), а наличие мутаций в *ASXL1* ассоциировалось с IDH1мут и *SRSF2*мут ($p = 0,029$ и $p = 0,051$ соответственно). При анализе связи между числом мутаций и выживаемостью выявлено, что пациенты с шестью и более мутациями имели существенно худший прогноз по общей выживаемости по сравнению с пациентами с меньшим количеством мутаций (10 мес. против 29 мес., $p = 0,052$). Наличие мутаций в *ASXL1* и *SRSF2* также ассоциировалось с худшей ОБ ($p = 0,09$ и $p = 0,04$ соответственно).

Заключение. Высокая аллельная нагрузка мутаций в гене *NPM1* в дебюте заболевания, наличие более двух дополнительных мутаций, мутаций, ассоциированных с миелодисплазией, мутаций *FLT3-ITD* и *FLT3-ITD/DNMT3A* значительно снижают ОБ больных *NPM1+* ОМЛ. В группе больных неблагоприятного прогноза высокое количество мутаций (более 6), а также наличие мутаций в *ASXL1* и *SRSF2* отрицательно влияют на выживаемость.

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

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (АУТО-ТГСК) ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ (ММ) В ЭПОХУ ДАРАТУМУМАБА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ. ОПЫТ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. ПИРОГОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Ауто-ТГСК остается обязательным компонентом лечения пациентов с впервые диагностированной ММ (ВДММ) на протяжении последних 40 лет (Barlogie, 1986). Классический алгоритм, отраженный в актуальной версии российских клинических рекомендаций, предусматривает достижение как минимум частичного ответа (ЧО, IMWG) на терапию 1-й линии, после чего пациенту может быть выполнена ауто-ТГСК (Менделеева Л.П., 2024). Широкое внедрение в клиническую практику новых высокоэффективных лекарственных препаратов, в частности даратумумаба, повышает эффективность индукционного этапа лечения (Moreau, 2019), а также позволяет преодолеть первичную химиорефрактерность или достичь второй и последующей ремиссии заболевания (Dimopoulos, 2020). В связи с этим представляется интересным влияние даратумумаба

на эффективность последующей ауто-ТГСК в различных линиях лечения в условиях реальной клинической практики в РФ.

Цель работы. Проанализировать результаты ауто-ТГСК у пациентов с ММ, получивших лечение даратумумабом как в первой, так и в последующих линиях лечения, и оценить влияние различных факторов на исходы терапии.

Материалы и методы. В период с 01.01.2018 по 01.09.2025 в клинике гематологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 41 пациенту с ММ выполнена ауто-ТГСК непосредственно после линии лечения, включавшей в себя даратумумаб, при достижении как минимум ЧО. Характеристика пациентов представлена в таблице. Было проанализировано влияние следующих факторов на общую (ОБ) и безрецидивную (БРВ) выживаемости:

- 1) линия, включавшая в себя даратумумаб ауто-ТГСК;
- 2) назначение даратумумаба в консолидации и поддержке после ауто-ТГСК;
- 3) год установления диагноза ММ (2018–2020 vs 2021–2024);
- 4) эффект на терапию даратумумабом перед ауто-ТГСК (Строгий полный ответ (ПО)+ПО vs Очень хороший ЧО+ЧО).

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения 37 месяцев, 3-летняя ВБП в общей группе составила 97,6% (констатирован

Таблица. Характеристика пациентов

Медиана возраст, лет	50 (35–70)
Пол, n (%)	Мужской – 21 (51,2%) Женский – 20 (48,8%)
Год установления диагноза, n (%)	2018–2020 – 10 (24,4%) 2021–2024 – 31 (75,6%)
Медиана введений даратумумаба, n	17 (6–36)
Медиана достижения ответа на даратумумаб, мес.	5 (2–22)
Эффект на терапию даратумумабом перед ауто-ТГСК, n (%)	Строгий ПО + ПО – 18 (43,9%) Очень хороший ЧО+ЧО – 23 (56,1%)
Линия с даратумумабом и ауто-ТГСК, n (%)	1-я линия – 17 (41,4%) 2-я линия – 21 (51,2%) 3-я линия – 3 (7,4%)
Консолидация и поддерживающая терапия даратумумабом после ауто-ТГСК, n (%)	21 (51,2%)

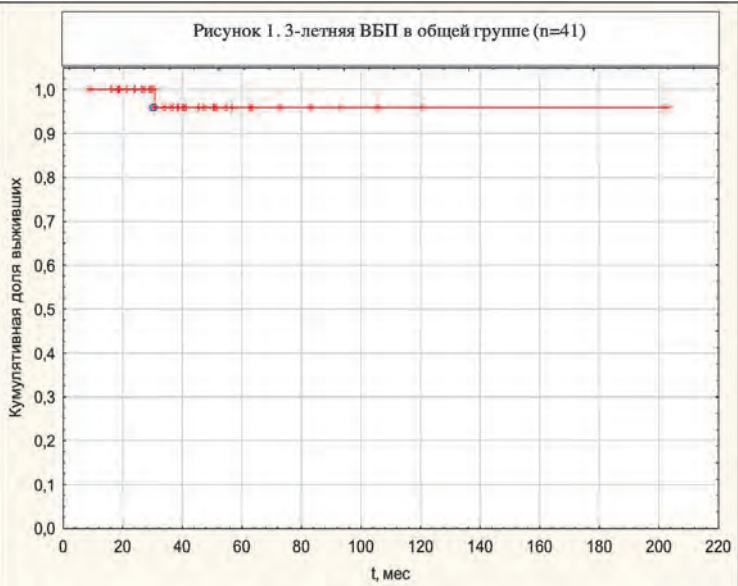


Рис. Трехлетняя ВБП в общей группе пациентов

1 рецидив), 3-летняя ОВ — 100% (рисунок). Учитывая отсутствие летальных исходов и единственный рецидив заболевания, влияние вышеуказанных факторов (линия, включавшая в себя даратумумаб и ауто-ТГСК; назначение даратумумаба в консолидации и поддержке после ауто-ТГСК; год установления диагноза ММ (2018–2020 vs 2021–2024), эффект на терапию даратумумабом перед ауто-ТГСК (строгий ПО + ПО vs о хороший ЧО + ЧО)) на ОВ и БРВ не отмечен.

Заключение. Ауто-ТГСК у пациентов с ММ, у которых был достигнут как минимум ЧО на лечение даратумумабом в первой

и последующих линиях терапии, является эффективной опцией контроля над заболеванием в условиях реальной клинической практики в РФ. Эффект не зависел от линии лечения, факта поддерживающей терапии даратумумабом, года установления диагноза и глубины ответа на даратумумаб. В дальнейшем предполагается анализ ОВ и БРВ у пациентов с ММ, у которых был достигнут как минимум ЧО на лечение даратумумабом в первой и последующих линиях терапии, однако по различным причинам ауто-ТГСК не была выполнена, что позволит оценить влияние ауто-ТГСК на данную группу больных и более точно определить ее роль и место.

Накостоев И.М., Гальцева И.В., Спицын В.К., Давыдова Ю.О., Байтерякова О.Н., Капранов Н.М., Гапонова Т.В.

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ КРИОКОНСЕРВАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Криоконсервация обеспечивает возможность длительного хранения продукта аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ГСК) до момента их использования. Ключевой задачей является сохранение не только общего количества, но и жизнеспособности ключевых популяций, прежде всего CD34⁺ ГСК. Однако процесс замораживания-оттаивания может оказывать критическое воздействие на разные типы клеток, что определяет необходимость тщательной оценки выживаемости клеток после криоконсервации.

Цель работы. Изучить влияние криоконсервирования на выживаемость различных клеточных популяций в продуктах ауто-ГСК.

Материалы и методы. В исследование было включено 155 образцов ауто-ГСК от 73 пациентов. Методом проточной цитометрии определяли количество ядросодержащих клеток (ЯСК), процентное и абсолютное содержание CD34⁺ клеток. Жизнеспособность оценивали с использованием красителя 7-аминоактиномицина D. Долю жизнеспособных CD34⁺ клеток рассчитывали, как отношение количества 7-AAD-негативных CD34⁺ клеток к общему пулу CD34⁺ клеток.

Результаты и обсуждение. Средняя выживаемость всех ЯСК составила 77% (32–99). Анализ выживаемости отдельных популяций показал: нейтрофилы — 31% (5–73), моноциты — 87% (58–98), лимфоциты — 92% (75–99), CD34⁺ клетки — 94% (81–99,5). Выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между процентом жизнеспособных ЯСК и нейтрофилов, с одной стороны, и моноцитов,

лимфоцитов и CD34⁺ клеток — с другой. Помимо исходной выживаемости, был проанализирован ряд факторов, влияющих на нее. Было установлено, что снижение выживаемости CD34⁺ клеток отмечено при хранении более 5 лет. Также показано, что плотность ЯСК более $0,5 \times 10^9/\text{мл}$ достоверно снижает выживаемость CD34⁺ клеток.

Заключение. Проведенное исследование демонстрирует, что процесс криоконсервации оказывает неоднородное влияние на различные клеточные популяции в составе продукта ГСК. Ключевым выводом является то, что наиболее ценные для трансплантации популяции — CD34⁺ гемопоэтические стволовые клетки, лимфоциты и моноциты — обладают высокой устойчивостью к криоповреждениям, показывая выживаемость на уровне 87–94%. Это подтверждает надежность существующих протоколов криоконсервации для сохранения функционального пула ГСК. В то же время выявлена высокая чувствительность к замораживанию-оттаиванию нейтрофилов, выживаемость которых составила лишь 31%, что, однако, не имеет критического значения для успеха трансплантации, так как данная популяция быстро восстанавливается после введения клеток пациенту. Несмотря на высокую выживаемость ключевых популяций, для дальнейшего совершенствования метода требуются исследования, направленные на оптимизацию криопротекторных сред и режимов замораживания, а также на изучение того, как продолжительность хранения влияет на функциональные свойства ГСК.

Неверова А.Л., Виноградова О.Ю., Черников М.В., Лазарев И.Е., Птушкин В.В.

ДИНАМИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМфомы, ЛИМфомы МАРИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ И ЛИМфомы ИЗ КЛЕТОК ЗОНЫ МАНТИИ В МОСКОВСКОМ РЕГИОНЕ ЗА ПЕРИОД 2012–2023 ГГ.

ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»

Введение. Эпидемиологические показатели гемобластозов отличаются в разных странах мира и связаны с целым рядом факторов. Публикаций по диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ), лимфоме маргинальной зоны (ЛМЗ) и лимфоме из клеток зоны мантии (ЛКЗМ) крайне мало, и совсем нет работ, касающихся столичного региона. Исследованный временной отрезок (2012–2023 гг.) довольно велик и интересен также тем, что включает период пандемии COVID-19.

Цель работы. Анализ региональных эпидемиологических показателей (распространенность, заболеваемость, смертность), гендерных, возрастных характеристик и показателей общей выживаемости ДВКЛ, ЛМЗ и ЛКЗМ за 12-летний период для выявления тенденций их динамики.

Материалы и методы. Для проведения эпидемиологических исследований был разработан популяционный раздел единой многопользовательской мультиязычной информационной-аналитической системы сбора данных, применены стандартные статистические методы анализа.

Результаты и обсуждение. На момент анализа результатов в базе данных зарегистрированы

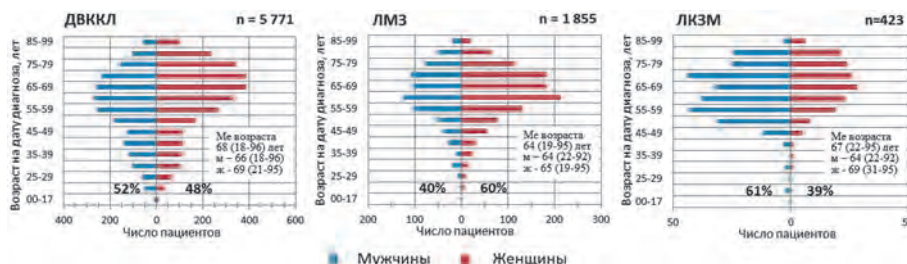


Рис. 1. Гендерно-возрастная характеристика при диагностике исследованных лимфом за 12-летний период

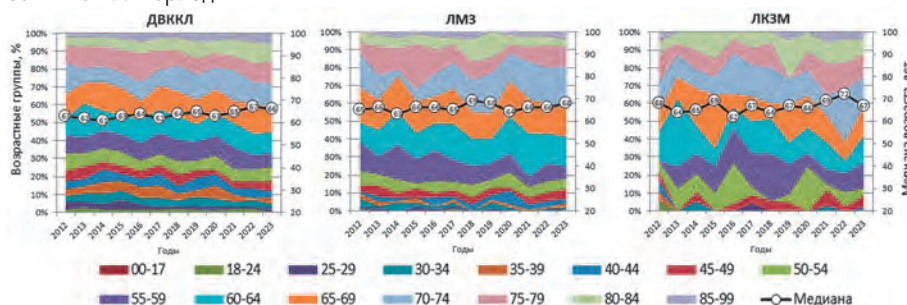


Рис. 2. Динамика возраста пациентов с 2012 по 2023 год при диагностике исследованных лимфом

4884 больных ДВКЛ, 1855 больных ЛМЗ, 423 больных ЛКЗМ. Среди заболевших преобладали женщины — гендерное соотношение 1:1,3 для ДВКЛ, 1:1,5 для ЛМЗ, 1:1,3 для ЛКЗМ. Медиана

возраста больных при верификации диагноза ДВКЛ составила 63 года, ЛМЗ — 64 года, ЛКЗМ — 67 лет. Среди мужчин она была ниже, чем среди женщин, — 60 и 65 лет при ДВКЛ, 64 года и 65 лет при ЛМЗ, 64 года и 69 лет при ЛКЗМ (рис. 1).

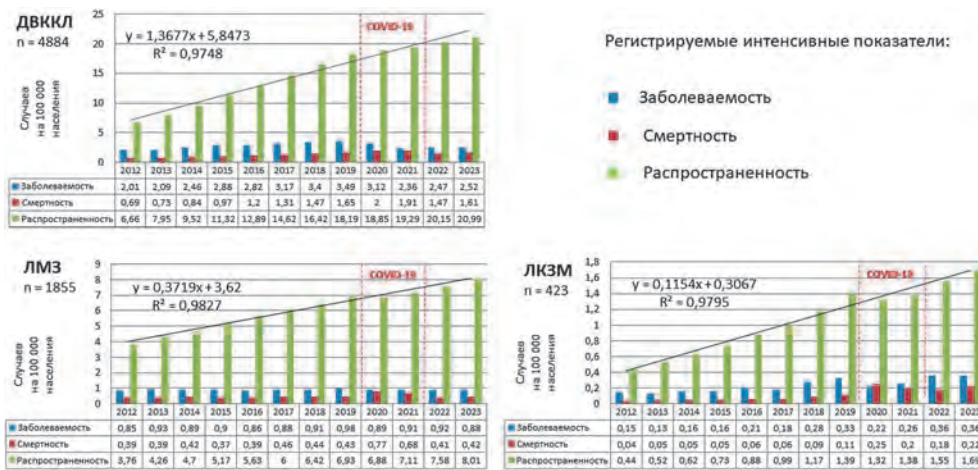


Рис. 3. Динамика регистрируемых распространенности, заболеваемости, смертности исследованных гемобластозов с 2012 по 2023 год (прямые отражают линейные тренды регистрируемой распространенности)

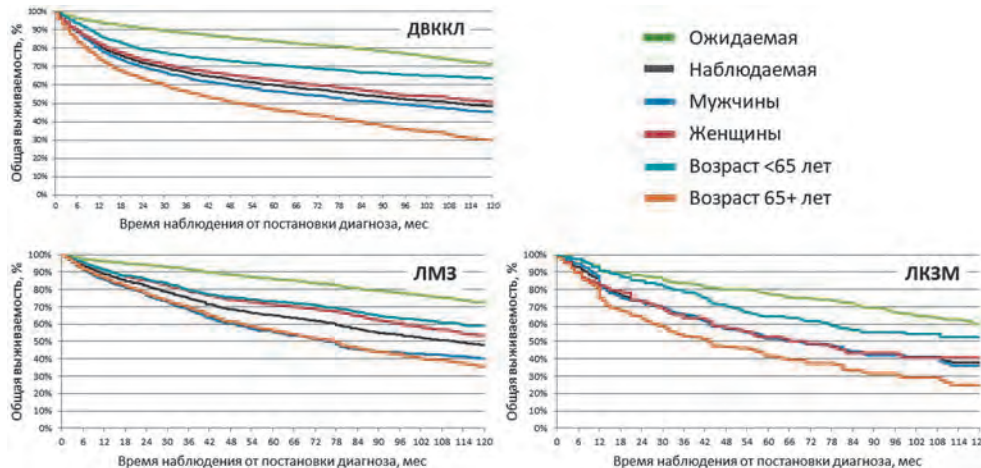


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов при исследованных лимфомах: в группах пациентов в целом и в отдельных гендерных и возрастных группах

Отмечен прирост за 12 лет доли пациентов 65 лет и старше при диагностике ДВКЛ с 45 до 55%, ЛМЗ — с 51 до 58%, ЛКЗМ — с 55 до 59% (рис. 2). Медиана возраста в когорте всех наблюдаемых больных ДВКЛ выросла с 61 до 65 лет, ЛМЗ — с 64 до 69 лет, ЛКЗМ — с 63 до 69 лет. За 8-летний период до пандемии отмечен рост регистрируемых распространенности и заболеваемости в 2,7 и 1,7 раза соответственно при ДВКЛ, в 1,8 и 1,2 раза при ЛМЗ, в 3,2 и 2,2 раза при ЛКЗМ. В сравнении с 2019 г. в первый год пандемии отмечено замедление роста распространенности вследствие падения заболеваемости на 11% при ДВКЛ, 9% при ЛМЗ и 33% при ЛКЗМ и роста смертности на 21, 79 и 130% соответственно. После пандемии произошел возврат к исходной динамике (рис. 3). Среди больных ДВКЛ 5-летняя ОВ составила 60%, 10-летняя — 48%, медиана ОВ 110 мес., причем у женщин эти показатели были достоверно выше, чем у мужчин — 63 и 51% против 57 и 45% соответственно. У молодых (< 65 лет) пациентов 5- и 10-летняя ОВ (71 и 64%) была значимо выше, чем у пациентов 65 лет и старше (47 и 30%). Среди больных ЛМЗ 5-летняя ОВ составила 65%, 10-летняя — 48%, медиана ОВ 112 мес. Достоверно различались 5- и 10-летняя ОВ женщин (72 и 53%) и мужчин (56%, 40%), пациентов моложе 65 лет (73 и 59%) и старше (57 и 36%). Для ЛКЗМ показана 5-летняя ОВ 52%, 10-летняя — 38%, медиана ОВ 38 мес. У молодых (< 65 лет) пациентов 5- и 10-летняя ОВ (64 и 53%) были значимо выше, чем у пожилых (42 и 25%) (рис. 4).

Заключение. Настоящая работа позволила оценить изменения эпидемиологической картины, происходившие в популяции больных ДВКЛ, ЛМЗ и ЛКЗМ Московского региона за 12 лет.

Нестерова Е.С.¹, Мангасарова Я.К.^{1,2}, Ковригина А.М.¹, Исраилова И.Л.¹, Худовекова А.С.¹, Обухова Т.Н.¹, Чабаяева Ю.А.¹, Куликов С.М.¹, Звонков Е.Е.^{1,2}

ВЫСОКАЯ ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВ-РЕГУЛЯТОРОВ ТРАНСКРИПЦИИ ПРИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЕ – НАДЕЖНЫЙ МАРКЕР ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ОПУХОЛИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

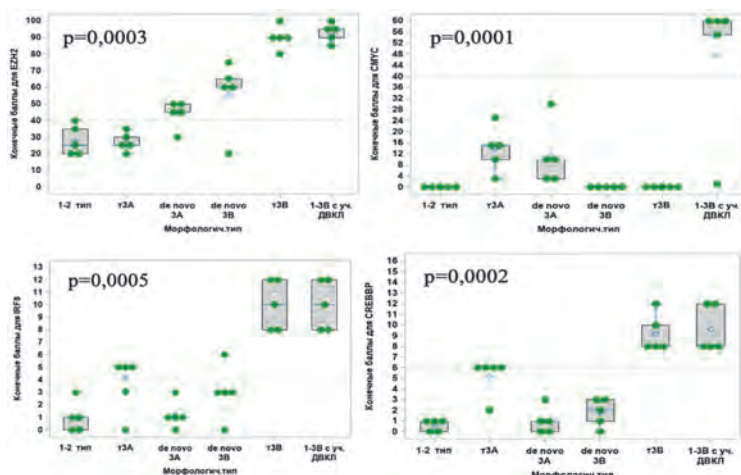


Рис. 1. Экспрессия белков EZH2, с-Мус, IRF8 и CREBBP в биоптате опухоли в зависимости от морфологического варианта ФЛ

Введение. Согласно новой классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ (2024) фолликулярную лимфому (ФЛ) необходимо классифицировать на классический и неклассический варианты и дифференцировать случаи *de novo* и с признаками гистологической трансформации, которые отличаются по прогнозу. Наиболее значимой, но не единственной патогенетической аберрацией при ФЛ является реаранжировка гена *BCL2*, в большинстве случаев сочетающаяся с мутациями в генах — эпигенетических регуляторах: *EZH2*, *IRF8*, *CREBBP*, *MYC*. Отсутствие работ по изучению уровня экспрессии одноименных транскрипционных белков в биоптате опухоли в прогнозировании рисков гистологической трансформации при классической и неклассической ФЛ указывает на актуальность данного исследования.

Цель работы. Оценить экспрессию белков — регуляторов транскрипции EZH2, IRF8, CREBBP, с-Мус при нодальной фолликулярной лимфоме, сопоставить с морфимоиммуногистохимическими и генетическими характеристиками опухоли.

Материалы и методы. В анализ включено 120 биоптатов опухолевых лимфатических узлов нодальной ФЛ, взятых до начала терапии

(2001–2022 гг.). Исследование выполнено в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Морфоиммуногистохимический анализ проведен с учетом новой классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ (2024), с использованием реакций с антителами к CD19, CD20, CD23, CD3, CD10, BCL2, HGAL, BCL6, CD5, Ki-67, MUM1, cyclin D1, EZH2, IRF8, CREBBP, с-Мус.

Результаты и обсуждение. С учетом современных морфологических критериев диагностики ФЛ выделено 6 морфологических вариантов (*de novo* и с участками гистологической трансформации): 1–2 цитологического типа ($n = 57$), т3А (3А с участками 1–2 типа, $n = 15$), *de novo* 3А ($n = 21$), *de novo* 3В ($n = 5$), т3В (3В с участками 1–3А, $n = 8$), 1–3А, 3В ФЛ с участками диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) ($n = 14$). В ходе анализа обнаружены статистически значимые различия в группах т3А и 3А *de novo*: при т3А преобладали поражение костного мозга (73% против 24%, OR 8,800, 95% ДИ: 1,920–8,4, $p < 0,001$) и доля случаев с высокой экспрессией CD10⁺ (87% против 33%, OR 13,000, 95% ДИ: 2,274–7,319, $p < 0,001$), реже диагностирована реаранжировка BCL2 (33% против 88%, OR 11,08, 95% ДИ: 2,33–8,119, $p < 0,001$). В группе ФЛ с отсутствием реаранжировки BCL2 по сравнению с ее наличием ($p = 0,0001$) при морфологических вариантах с признаками гистологической трансформации (т3В и 1–2, 3А, 3В с участками ДВКЛ) чаще определялась высокая экспрессия белков EZH2 ($p = 0,0003$), IRF8 ($p = 0,0005$), CREBBP ($p = 0,0002$), с-Мус ($p = 0,0001$) (рис. 1, 2).

Заключение. Практическое применение иммуногистохимических антител к транскрипционным белкам позволяет дифференциро-

вать морфологические варианты ФЛ *de novo* и с признаками гистологической трансформации. Высокая экспрессия белков EZH2, IRF8, CREBBP, с-Мус в биоптате опухоли указывает на признаки гистологической трансформации, что исключает тактику «наблюдай и жди» и может являться показанием к началу системной химиотерапии.

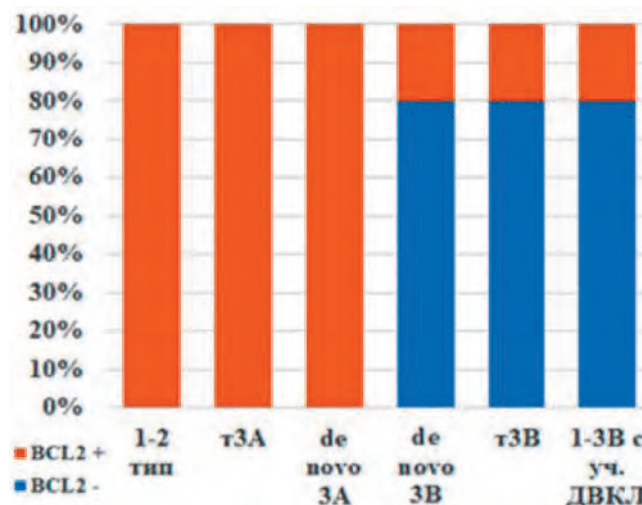


Рис. 2. Экспрессия белков EZH2, IRF8, CREBBP, с-Мус в группах с наличием и отсутствием реаранжировки BCL2

Никитин Е.А.¹, Белякова В.В.², Емельянова Э.Б.², Римашевская Е.В.¹, Кречетова А.В.²

МОНОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ПРЯМОЙ АНТИГЛОБУЛИНОВЫЙ ТЕСТ: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ

¹ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России; ²ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»

Введение. Прямой антиглобулиновый тест нередко выполняется исключительно в полиспецифическом формате, по результатам которого нельзя сказать, что именно связано с эритроцитами — комплемент или антитела. На этот вопрос отвечает моноспецифический ПАГТ (моно-ПАГТ). Постковидная иммунная дисрегуляция, применение ингибиторов PD1/PDL, увеличение продолжительности жизни пациентов с АИГА-ассоциированными болезнями привели к росту частоты АИГА, что актуализирует пересмотр клинического значения ПАГТ.

Цель работы. Анализ клинического значения моноспецифического прямого антиглобулинового теста.

Материалы и методы. С 01.11.2024 по 01.11.2025 в лаборатории ММНКЦ имени С.П. Боткина положительный результат полиспецифического ПАГТ был выявлен в 325 образцах крови. Во всех этих случаях дополнительно проводился моноспецифический тест на IgG/IgA/IgM/C3c/C3d, а при необходимости — определение специфичности антител.

Результаты и обсуждение. Суммарно в исследование вошло 238 пациентов (таблица). У пациентов с тепловой АИГА наблюдалась гетерогенная картина. АИГА с несколькими антителами на эритроцитах (IgG/IgA/IgM) чаще характеризовалась торпидным течением. При холодовой АИГА моно-ПАГТ был положителен только по C3d в 73% случаев. Моно-ПАГТ у пациентов с ХЛЛ был характерен преимущественно для тепловой АИГА. Большая часть пациентов с МДС имели в анамнезе гемотранфузии и положительный ПАГТ мог быть обусловлен циркулирующими донорскими эритроцитами. У 12 пациентов с МДС в анамнезе не было трансфузий, а на эритроцитах определялись антитела

Таблица. Характеристика пациентов

Категория	Число больных	Число исследований	Иммуногематологическая картина	N случаев	%
Полиспецифичный ПАГТ положителен, моноспецифический отрицателен	18	20			
АИГА с тепловыми антителами	28	53	IgG/C3d C3d IgG IgG/IgA IgG/IgM/C3d IgG/IgM/IgA/C3d	22 8 14 4 2 3	41,5% 15% 26% 7,5% 3,8% 5,6%
Смешанная АИГА	3	6	IgG/C3d IgG/IgA/C3d	4 2	
АИГА с холодовыми антителами / болезнь или синдром холодовых агглютинов	18	23	C3d IgG IgM/C3d IgG/C3d	17 4 1 1	73% 17% 4% 4%
Синдром Эванса	4	11	IgG IgG/C3d	8 3	
Хронический лимфолейкоз и АИГА	33	52	IgG IgG/C3d C3d IgG3/IgA/C3d	34 14 2 2	65% 26% 4% 4%
Хронический лимфолейкоз и положительный полиспецифичный ПАГТ без анемии	6	6	C3d IgG/C3d	4 2	
Лимфомы	9	9	IgG IgG/C3d IgG/IgA/C3d	5 2 2	55% 22% 22%
Миелодиспластические синдромы	27	32	IgG IgG/C3d	27 2	93% 7%
Множественная миелома	6	6	IgG	6	
Множественная миелома и даратумумаб	4	4	IgG	6	
Врожденные анемии	4	4	IgG IgG/C3d	3 1	
ХМПЗ	5	7	IgG	7	
Апластическая анемия без ПНГ клона	2	2	IgG	2	
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	49	66	C3d IgG IgG/C3d	56 6 4	85% 9% 6%
Трудный дифференциальный диагноз	12	14	IgG IgG/IgA C3d	6 2 6	43% 14% 43%
Обследование по поводу тромбоцитопении при нормальном Нб	5	5	C3d IgG/C3d	3 2	
Обследование по другим причинам при нормальном Нб	5	5	C3d	5	
Всего	238	325			

класса IgG. Еще у 12 больных с разными клиническими ситуациями (цирроз печени, болезни почек, аутоиммунные заболевания), без трансфузий в анамнезе, причины анемии были смешанными. Пациенты со смешанными анемиями или неполной картиной МДС (суммарно 10%), составляют диагностическую проблему: обнаружение IgG на эритроцитах у пациентов без трансфузий, имеющих другие причины для анемии, осложняет интерпретацию ПАГТ, создает риск гипердиагностики АИГА. Из 66 тестов, выполненных у 45 пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), эритроциты были покрыты C3d в 85% случаев. Положительный полиспецифический ПАГТ не исключает ПНГ. В 6 случаях тест оказался положителен по IgG (9%) и в 4 случаях — по IgG и C3d (6%). Речь идет о пациентах, получавших гемотрансфузии. Моно-ПАГТ, выполнявшийся при нормальном уровне

гемоглобина в рамках обследования по поводу тромбоцитопении и аутоиммунных заболеваний, был положителен преимущественно по C3d, что может отражать фиксацию на эритроцитах иммунных комплексов и клинически незначимую активацию комплемента. В 20 образцах моноспецифический тест оказался отрицателен, не подтвердив данные полиспецифического теста.

Закключение. ПАГТ, ограниченный только полиспецифическим вариантом, снижает значимость иммуногематологического расследования и подтверждает старую догму о том, что положительный ПАГТ не гарантирует наличия активного гемолиза, а отрицательный не исключает иммуноопосредованного разрушения эритроцитов. Системное выполнение моно-ПАГТ в сочетании с анализом ауто- и алло-антител значительно повышает возможности интерпретации клинико-лабораторной картины.

Никитин Е.А.^{1,3}, Зиганшин Р.Х.³, Белякова В.В.^{1,3}, Римашевская Е.В.³, Емельянова Э.Б.¹

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ АНТИЭРИТРОЦИТАРНЫХ АНТИТЕЛ МОГУТ ОПРЕДЕЛЯТЬ ТЯЖЕСТЬ АУТОИММУННОГО ГЕМОЛИТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический научный центр им. С.П.Боткина ДЗМ»; ²ФГБУН «Государственный научный центр РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН»; ³ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Введение. У 55–60% больных с аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА) после купирования гемолитического процесса и нормализации гемоглобина прямой антиглобулиновый тест остается положительным. Причины столь разной патогенности антител и ее изменения в динамике не ясны.

Цель работы. Охарактеризовать изменение структуры и характера гликозилирования антиэритроцитарных аутоантител в динамике у пациентов с АИГА.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с тепловой АИГА, у которых серийно проводилось изучение специфичности антиэритроцитарных антител в разгаре и в угасании иммунного конфликта. Элюция проводилась реагентами BioRad по инструкции производителя, определение специфичности антител с помощью панели донорских эритроцитов. С 01.11.2024 по 01.11.2025 было идентифицировано 9 пациентов, у которых имел место гематологический ответ и были доступны данные по специфичности антител. Во всех случаях антитела в разгаре конфликта были направлены против антигенов системы Резус. В динамике у 4 пациентов специфичность поменялась (анти-е → анти-Р/М/анти-С, -S / анти-ЖКа Lea; анти-С → анти-ЖКb Lea), что, по-видимому,

обусловлено снижением доминирующего антитела. У 5 пациентов специфичность осталась прежней. Для анализа структуры антител отобрали трех пациентов, где специфичность осталась прежней (таблица). Полученные элюцией антиэритроцитарные аутоантитела после этапа предварительной селекции с помощью магнитных шаров, покрытых G-белком, были подвергнуты масс-спектрометрическому анализу.

Результаты и обсуждение. Данные по трем пациентам представлены в таблице. У пациента ЗВН третий рецидив тяжелого гемолиза развился на фоне хронического лимфолейкоза. У 2 других пациентов была первичная АИГА. Во всех случаях имела место АИГА тепловыми антителами, а аутоантитела были направлены против антигенов системы резус. Острый эпизод у пациента ЗВН хорошо укладывался в профиль, описанный для антител, обладающих усиленной FcγRIII-антителозависимой клеточной цитотоксичностью (АЗКЦ) и/или комплемент-опосредованным лизисом: в разгаре 2/3 сигналов Fc приходились на афукозилированные формы и имелась заметная фракция сиалилированных гликоформ. В ремиссии сиалилированных форм практически не было и 92% Fc было фукозилировано. Сходная картина была получена у пациентки ГЛП: в остром периоде выявлялся афукозилированный IgG1-Fc с высоким потенциалом к АЗКЦ; при снижении интенсивности гемолиза произошло снижение пула АЗКЦ-подобных гликоформ и общего количества IgG на эритроцитах. У пациентки ЖСВ количество афукозилированных гликоформ в угасании даже увеличилось, но произошел сдвиг в сторону Fc-сиалирования, увеличения количества IgG2/4 и снижения количества IgG1, что могло «смягчить» эффекторный потенциал.

Закключение. Изменение тяжести гемолиза в динамике лишь отчасти связано с изменением количества антител. Большое значение могут иметь посттрансляционные модификации антител, определяющие доминирование патологических гликоформ, а также относительное доминирование изотипа IgG1 в остром периоде. Динамическое исследование показывает, что Fc-гликоформы движутся синхронно с гемолизом.

Таблица. Клинические проявления АИГА и посттрансляционные модификации антиэритроцитарных IgG у обследованных пациентов

Инициалы	ЗВН		ЖСВ		ГЛП	
Пол, возраст	78, муж.		71, жен.		84, жен.	
Диагноз	ХЛЛ и АИГА с тепловыми антителами		Первичная АИГА с тепловыми антителами		Первичная АИГА с тепловыми антителами	
Резус фенотип	ccDee		ccDee		CcDEe	
Статус	Разгар	Ремиссия	Гемолиз	Угасание	Гемолиз	Угасание
Гемоглобин, г/л	54	140	100	129	91	119
Моноспецифический прямой антиглобулиновый тест	IgG (++++)	IgG (++++)	IgG (++++) IgA (+++)	IgG (++++) IgA (++)	IgG (++)	IgG (++++)
Специфичность аутоантител	анти-е	анти-е	анти-D	анти-D	анти-E	анти-E
Разница в сумме всех IgG пептидов	1,8		0,6		4,4	
Субклассы IgG	IgG1 = 55% IgG2 = 11% IgG3 = 25% IgG4 = 9%	IgG1 = 51% IgG2 = 1% IgG3 = 23% IgG4 = 24%	IgG1 = 57,1% IgG2 = 6,3% IgG3 = 22,8% IgG4 = 13,8%	IgG1 = 20,5% IgG2 = 24,1% IgG3 = 26,3% IgG4 = 29,0%	IgG = 71,6% IgG2 = 11,3% IgG3 = 0% IgG4 = 15,2%	IgG1 = 36% IgG = 32,1% IgG3 = 0% IgG4 = 32,0%
Фукозилированные формы	34%	92%	27%	12%	0	3%
Сиалилированные формы	19%	0	1%	16%	7%	0
АЗКЦ-подобные гликоформы	48%	8%	72%	72%	93%	97%

Новиков В.А., Галстян Г.М., Модел С.В.

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Онкогематологические пациенты относятся к категории иммунокомпрометированных пациентов, у них высок риск инфекционных осложнений вследствие нарушения клеточного и гуморального иммунитета, часто развивается сепсис. Однако данные о риске развития у них инфекционного эндокардита (ИЭ) при развитии бактериемии, в условиях нейтропении ограничены.

Цель работы. Оценить частоту возникновения ИЭ у онкогематологических пациентов при развитии у них сепсиса с помощью эхокардиографии.

Материалы и методы. В исследовании включены 38 пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови, наблюдавшиеся в ОРИТ в связи с клинически установленным диагнозом «сепсис». У всех пациентов проводили микробиологическое исследование крови, всем пациентам выполняли трансторакальную эхокардиографию (ТТЭХОКГ) и чреспищеводную эхокардиографию (ЧПЭХОКГ).

Результаты и обсуждение. Нейтропения менее $1 \times 10^9/\text{л}$ была у 28 из 38 пациентов. Бактериemia выявлена у 19 пациентов: *Enterococcus faecium* (6), *Escherichia coli* (3), *Klebsiella pneumoniae* (6), *Streptococcus*

epidermidis (1), *Staphylococcus aureus* (2), *Staphylococcus capitis* (1). Vegetации на клапанах сердца выявили у 4 (10,5%) из 38 пациентов, причем у 3 из них при ЧПЭХОКГ, у 1 пациента при ЧПЭХОКГ вегетации не выявили, но они были обнаружены на аутопсии. Ни у одного больного с нейтропенией не выявлено вегетаций на клапанах сердца. Среди пациентов с вегетациями на клапанах лишь у одного была бактериemia.

Заключение. ИЭ выявлен в 10,5% случаев у пациентов с клинически установленным диагнозом сепсиса. Отсутствие положительных посевов крови не исключает наличие ИЭ. Тот факт, что при нейтропении вегетации не выявлены ни у одного больного, может быть обусловлен особенностями течения сепсиса в условиях нейтропении, а также тем, что за период нейтропении вегетации не успевают образоваться на клапанах. Вегетации на клапанах выявлены в 75% случаев при отсутствии бактериемии. Вегетации на клапанах выявляют при ЧПЭХОКГ и не выявляют при ТТЭХОКГ. Выполнение ЧПЭХОКГ является обязательным методом диагностики ИЭ у иммунокомпрометированных пациентов.

Обухова Т.Н., Галкина Н.Л., Соловьев М.В., Соловьева М.В., Грибанова Е.О., Чабая Ю.А., Сейдалиева К.Р., Ершов А.А., Куликов С.М., Менделеева Л.П.

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ GAIN/AMPLQ21 В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНЫХ СИСТЕМ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ПРИ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. По результатам большинства исследований увеличение количества копий локуса *Iq21* (*Iq+*) является независимым фактором плохого прогноза при ММ и включено в системы стратификации риска R2-ISS и MASS. Однако высокая распространенность (до 40%) и частое сочетание с другими цитогенетическими аномалиями (ЦА) затрудняет использование *Iq+* для определения высокого риска. В 2024 г. IMWG/IMS представили новое консенсусное определение риска впервые диагностированной множественной миеломы (ВДММ), где *Iq+* рассматривается фактором высокого риска только в сочетании с другими прогностически неблагоприятными ЦА — *t(4;14)*, *t(14;16)*, *t(14;20)* и *del1p32*. Копийность *Iq* (*gain* или *amp*) в данном определении риска не учитывается.

Цель работы. Оценить прогностическое значение *gain* и *amplq21* у больных ВДММ.

Материалы и методы. Мы провели ретроспективный анализ когорты из 447 пациентов (224 М и 223 Ж, в возрасте 18–80 лет (Me — 59 лет) с ВДММ из НМИЦ гематологии, у которых имелись исходные данные о ЦА, включая *Iq+* [*Iq21 gain* (3 копии) и *amp* (> 3 копий)], обнаруженных с помощью FISH-исследования в CD138⁺ клетках костного мозга, и которым индукционная терапия проводилась бортезомиб-содержащими курсами. Показатели общей выживаемости (ОВ) оценивали в группах больных: с *gainIq* и *amplq* в сочетании с ЦА высокого риска (ЦАВР), определенными в результате нашего предыдущего исследования, а также включенными в международные системы стратификации риска — *t(4;14)*, *t(14;16)*, *t(14;20)*, *del1p32*; без ЦАВР; и в группе с *del17p13/TP53*: Me наблюдения — 30,6 мес.

Результаты и обсуждение. *Iq+* выявлены у 35% больных, из них *gainIq* — 24%, *amplq* — 11%. Статистически значимая ассоциация с ОВ выявлена только у больных с *amplq* (рис. 1). При наличии *amplq* относительный риск (ОР) неблагоприятного события ОР = 3,25 (1,98–5,32), при наличии *gainIq* ОР = 1,21 (0,73–2,02), ДИ 95%, $P=0,00033$. Другие ЦА высокого риска

чаще встречались у больных с *Iq+*: с *gainIq* — 53%, с *amplq* — 58%, без *Iq+* — 22% ($p < 0,0001$). Наличие других ЦА высокого риска значимо ухудшало показатели ОВ в группе больных с *gainIq* (ОР = 2,68 (1,04–6,86)), но не оказало достоверного влияния на ОВ больных с *amplq* (ОР = 1,59 (0,70–3,59)). При сопоставлении показателей ОВ с группой больных без ЦАВР: у больных с *gainIq* достоверных различий не получено (ОР = 0,81 (0,74–0,89)); у больных с *gainIq* в сочетании с другими ЦАВР и в группе с *amplq* без других ЦАВР показатели ОВ достоверно ниже (ОР = 2,49 (1,26–4,89) и ОР = 3,40 (1,63–7,12), соответственно; $p < 0,0001$) и не различались с показателями ОВ в группе больных с *del17p13/TP53* (ОР = 2,42 (1,37–4,27)) (рис. 2).

Заключение. По результатам нашего исследования при выявлении нарушений в локусе *Iq21* у больных ВДММ следует учитывать количество дополнительных копий. Наличие трех копий локуса *Iq21* (*gainIq21*) можно отнести к факторам высокого риска только в сочетании с другими прогностически неблагоприятными аномалиями. Амплификация *Iq21* (≥ 4 копий) является фактором высокого риска независимо от наличия любых других цитогенетических аномалий.

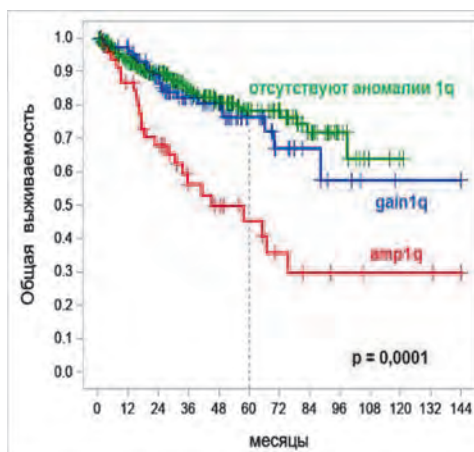
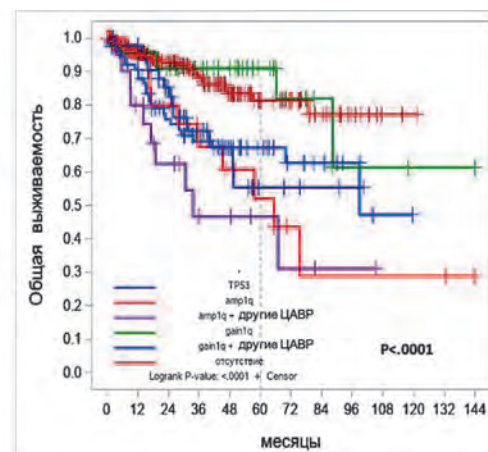
Рис. 1. Показатели ОВ в группах больных без нарушений *Iq21*, с *gainIq21* и *amplIq21*Рис. 2. Показатели ОВ в цитогенетических группах. ЦАВР – цитогенетические аномалии высокого риска; TP53 – *del17p13/TP53*

Рис. 1 и 2. Общая выживаемость

Олимжонов К.А.¹, Каюмов А.А.¹, Асильов С.С.¹, Мухаммадиев С.Б.¹, Махмадалиева Г.З.¹, Дроков М.Ю.²

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОДОЗНОГО ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФОСФАМИДА ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

¹РСНПМЦ гематологии; ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является потенциально излечивающим методом терапии при ряде злокачественных заболеваний системы крови. Одним из ключевых осложнений алло-ТГСК остается реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), существенно влияющая на выживаемость и качество жизни пациентов. В последние годы посттрансплантационный циклофосфамид (ПТЦФ) стал стандартом профилактики РТПХ, особенно при гаплоидентичных трансплантациях. Однако стандартные дозы циклофосфамида (50 мг/кг на +3, +4 дни) ассоциированы с выраженной токсичностью. В связи с этим актуальным является изучение эффективности и безопасности низкодозного ПТЦФ в условиях реальной клинической практики.

Цель работы. Оценить клинические результаты, безопасность и эффективность применения низкодозного ПТЦФ перенесших аллогенную ТГСК в Республике Узбекистан и сопоставить полученные данные с международными стандартами.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	N = 36
Пол, n (%)	
Жен.	14,0 (38,9)
Муж.	22,0 (61,1)
Возраст, Median (Min – Max)	29 (19–60)
Время до алло-ТГСК, Median (Min – Max)	232 (110–3,159)
Диагнозы, n (%)	
ОЛЛ	15,0 (41,7)
ОМЛ	21,0 (58,3)
Статус заболевания, n (%)	
ПР1, МОБ-статус неизвестен	20,0 (55,5)
ПР1, МОБ- (ИФТ)	8,0 (22,2)
ПР1, МОБ+ (ИФТ)	2,0 (5,6)
ПР2, МОБ-статус неизвестен	1,0 (2,8)
ПР2, МОБ- (ИФТ)	1,0 (2,8)
ПР2, МОБ+ (ИФТ)	5,0 (13,9)
Вид кондиционирования, n (%)	
RIC	36,0 (100,0)
Вид ТКМ, n (%)	
РСД	17,0 (47,2)
РЧСД	2,0 (5,6)
Гапло	17,0 (47,2)
Трансплантат, n (%)	
СКК	36,0 (100,0)
Число клеток, Median (Min – Max)	6,25 (3,89–10,00)
Схема профилактики РТПХ, n (%)	
Другое (указать)	1,0 (2,9)
ЦФ+ЦСА+ММФ (ЦФ – 25 (I)+25 мг/кг; ЦСА – 3 мг/кг; ММФ – 30 мг/кг/сут)	15,0 (42,9)
ЦФ+ЦСА+ММФ (ЦФ – 25 (I)+25 мг/кг; ЦСА – 3 мг/кг; ММФ – 45 мг/кг/сут)	19,0 (54,3)
Вид несостоятельности, n (%)	
Нет	34,0 (94,6)
Вторичная несостоятельность трансплантата (после приживления)	1,0 (2,7)
Первичная несостоятельность трансплантата (+28 день)	1,0 (2,7)
Острая РТПХ, n (%)	
Нет	28,0 (77,8)
Степень II–IV	8,0 (22,2)
Степень III–IV	2,0 (5,6)
ХрРТПХ, n (%)	
Да	1,0 (2,8)
Нет	35,0 (97,2)
Рецидив, n (%)	
Да	6,0 (16,7)
Нет	30,0 (83,3)
Смерть, n (%)	
Да	16,0 (44,4)
Нет	20,0 (55,6)

Материалы и методы. В исследование включены 36 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК в Республике Узбекистан. Всем пациентам проводилось кондиционирование сниженной интенсивности (RIC). Профилактика РТПХ включала ПТЦФ в дозе 25 мг/кг на +3 и +4 дни в комбинации с циклоспорином (ЦСА) и микофенолата мофетилем (ММФ). Острая РТПХ (оРТПХ) оценивалась по модифицированной классификации Glucksberg, хроническая — согласно NIH Consensus Criteria (2014). Выживаемость оценивалась методом Каплана — Мейера. Подробные характеристики пациентов представлены в таблице.

Результаты и обсуждение. Анализ показывает, что 1-летняя общая выживаемость пациентов составила 57% (рис. 1), 1-летняя безрецидивная выживаемость — 52% (рис. 2), частота рецидива основного заболевания была относительно низкой и составила 16,7%, что подтверждает сохранение противолейкозного эффекта трансплантации при сниженной дозе циклофосфамида. Острая РТПХ развилась у 22,2% реципиентов, включая тяжелые формы (III–IV степени) у 5,6% пациентов. Хроническая РТПХ диагностирована у 2,8% пациентов. Приживление трансплантата достигнуто в 94,6% случаев.

Заключение. Представленные клинические данные подтверждают, что применение низкодозного ПТЦФ при алло-ТГСК обеспечивает эффективный контроль реакции «трансплантат против хозяина» при сохранении удовлетворительных показателей общей выживаемости и противорецидивной эффективности, разработанный в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава Российской Федерации, является эффективным и безопасным и может успешно применяться в условиях стран с ограниченными ресурсами. В дальнейшем для совершенствования результатов алло-ТГСК и приближения их к уровню мировых показателей ключевым направлением является снижение трансплантационной летальности, обусловленной инфекционными

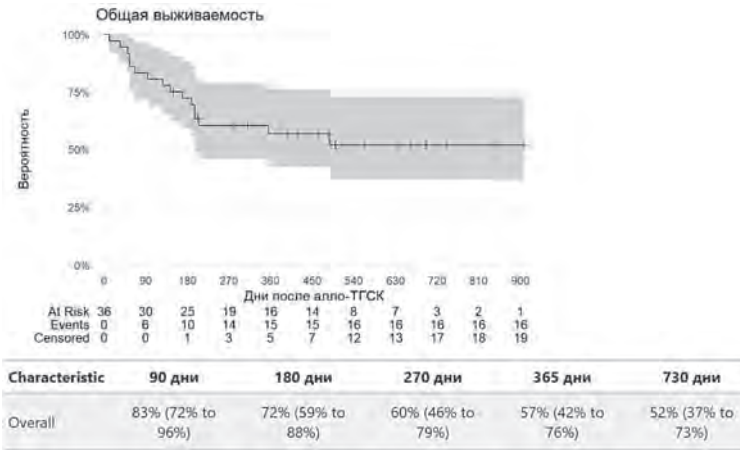


Рис. 1. Общая выживаемость

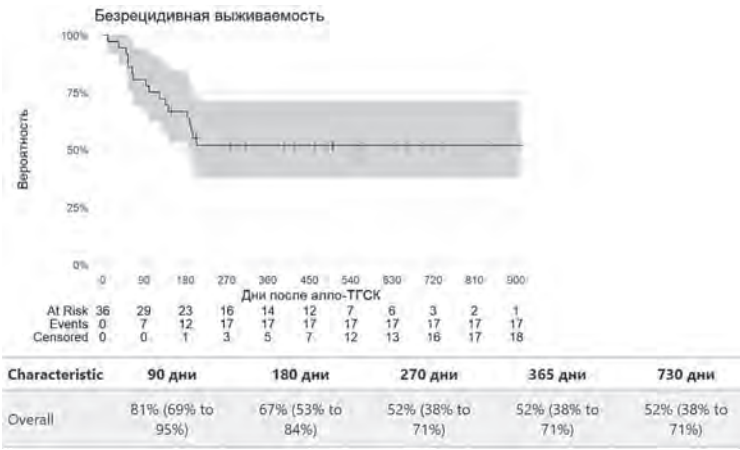


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость

осложнениями. С учетом значимого вклада инфекций в структуру летальных исходов планируется фокус на усилении и стандартизации антимикробной профилактики, ранней диагностике инфекционных

осложнений и более детальном мониторинге иммунной реконструкции, а также оптимизации противоинфекционного сопровождения в раннем и позднем посттрансплантационном периоде.

Павлова Д.Е.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕГРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ

ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

Введение. Использование в педиатрической практике исключительно классических коагулологических методов для формирования показаний к трансфузионной терапии зачастую приводит к избыточному и необоснованному назначению компонентов крови. Применение интегральных методов, таких как тромбоэластография (ТЭГ), ротационная тромбоэластометрия (РоТЕМ) и тромбодинамика, позволяет получить более комплексную информацию о состоянии гемостаза и оптимизировать трансфузионное лечение.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность интеграции классических и интегральных методов оценки гемостаза у детей на примере двух педиатрических стационаров: ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» и ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ».

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ потребления компонентов донорской крови, оценена динамика объемов трансфузионной активности учреждений, а также ее влияние на ключевые статистические показатели деятельности больницы.

Результаты и обсуждение. Внедрение интегральных методов оценки гемостаза позволило более объективно определять показания к трансфузии, что способствовало снижению числа необоснованных переливаний компонентов крови у детей. У пациентов с критическими состояниями применение данных методов обеспечило раннее выявление рисков кровотечений и тромботических осложнений, повысив своевременность и точность коррекции терапевтической тактики.

Заключение. Включение интегральных методов оценки гемостаза в рутинную педиатрическую практику повышает информативность диагностики коагулопатий, обеспечивает обоснованный подбор и дозировку компонентов крови для трансфузии, снижает частоту неоправданных переливаний и риск осложнений. Комплексный подход к оценке системы гемостаза рекомендуется для широкого внедрения в работу детских стационаров, что способствует оптимизации трансфузионной терапии и повышению качества медицинской помощи детям.

Панкрашкина М.М., Виноградова О.Ю., Неверова А.Л., Шихбабаева Д.И., Кочкарева Ю.Б., Черников М.В., Птушкин В.В.

ПРИМЕНЕНИЕ АВАТРОМБОПАГА ПРИ РЕЗИТЕНТНЫХ ФОРМАХ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина

Введение. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) — это аутоиммунное заболевание, основным проявлением которого является снижение уровня тромбоцитов, связанное как с их усиленным разрушением, так и недостаточной выработкой в костном мозге. У взрослых пациентов ИТП в большинстве случаев приобретает хроническое течение и полная ремиссия достигается редко, в связи с чем мы говорим о неизлечимости данного заболевания. До настоящего времени пациенты с рефрактерной к стартовому лечению ИТП получали иммуносупрессивную терапию второй линии, направленную на снижение выработки антитромбоцитарных антител, на современном этапе рекомендуется более раннее использование агонистов рецептора тромбопоетина (аТПОр) до попыток более токсичной иммуносупрессивной терапии. Учитывая несхожесть механизмов действия различных аТПОр, проводятся попытки переключения с одного препарата на другой в случае резистентности или непереносимости предыдущего аТПОр, при этом эффективность данной тактики, согласно данным литературы, достаточно высока — от 50 до 93 %.

Цель работы. Оценить эффективность применения аватромбопага во второй и последующих линиях терапии ИТП у пациентов с резистентностью к другим аТПОр.

Материалы и методы. Терапия аТПОр на базе ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина была проведена 456 пациентам с диагнозом первичной ИТП, получившим одну или более линий лечения. Из них 11 пациентов в связи с первичной резистентностью к предыдущим аТПОр (ромиплостим и/или элтромбопаг) или в случае потери ответа переключили на аватромбопаг. До назначения препарата только 1 (9%) больной получал элтромбопаг, остальные 10 (91%) — оба препарата, т.е. в этой группе аватромбопаг был третьей линией терапии аТПОр. До аТПОр пациентам было проведено от 2 до 9 линий лечения, 3 (27%) пациентам осуществлена спленэктомия. Медиана времени с момента диагностики заболевания до начала лечения аватромбопагом — 27 (12–730) месяцев, медиана возраста больных

перед терапией — 48 (29–78) лет. Медиана длительности применения аватромбопага — 20 (1–56) недель.

Результаты и обсуждение. Тромбоцитарный ответ на разных сроках терапии (от 3 до 12 недель) был достигнут у 9 (81%) больных: полный тромбоцитарный ответ (ПО) получен у 5 (45%) пациентов, частичный (ЧО) — у 2 (18%), минимальный (МО) — у 2 (18%). Результаты лечения аватромбопагом представлены на рисунке. Терапию прекратили в связи с первичной резистентностью у 2 (18%) пациентов, в связи с потерей ответа — у 1 (9%), флуктуацией тромбоцитов — у 1 (9%). Нежелательное явление развилось только у 1 (9%) пациента (аллергическая крапивница 1 ст. тяжести, купированная применением симптоматической антигистаминной терапии).

Заключение. Применение аватромбопага у пациентов с ИТП демонстрирует высокую эффективность, в том числе у пациентов, получивших 4 и более линий терапии, а также возможность достижения полного ТО при переключении с одного аТПОр на альтернативный.

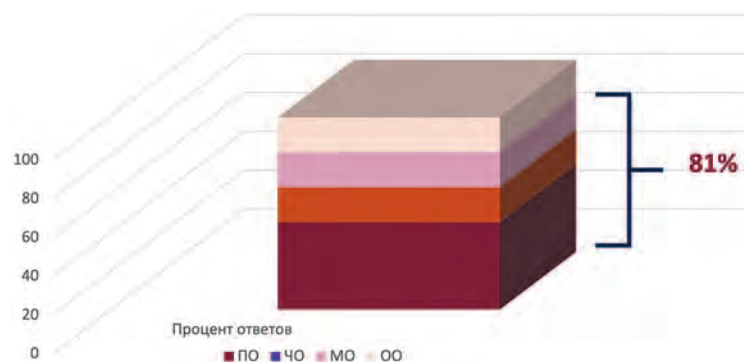


Рис. Распределение тромбоцитарного ответа

Петинати Н.А.¹, Садовская А.В.¹, Дризе Н.И.¹, Васильева А.Н.¹, Алешина О.А.¹, Падерина А.С.¹, Покровская О.С.¹, Кузьмина Л.А.¹, Паровичникова Е.Н.^{1,2}

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ МСК БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. При острых лейкозах (ОЛ) нормальное равновесное кроветворение и адекватный иммунный ответ практически отсутствует и по мере лечения полностью не восстанавливается. Нарушаются функции стромального микроокружения костного мозга и ниш для стволовых кроветворных клеток. Один из основных компонентов ниши, обеспечивающих нормальное кроветворение, — мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК).

Цель работы. Проанализировать функциональные изменения МСК больных ОЛ в дебюте заболевания и по мере лечения.

Материалы и методы. МСК выделяли стандартным методом из костного мозга пациентов, полученного во время диагностических пункций после подписания информированного согласия. В анализ были включены МСК из костного мозга пациентов в дебюте заболевания, в ремиссии, до и после алло-ТГСК. В качестве контроля использовались МСК из костного мозга здоровых доноров. Анализировали динамику роста МСК, их пролиферативный потенциал в культуре и паттерн экспрессии генов, участвующих в кроветворении, на 1-м пассаже с помощью ПЦР в реальном времени. Все данные представлены в таблице.

Результаты и обсуждение. Способность к росту МСК пациентов сильно снижена: во-первых, не из всех образцов костного мозга удается получить культуры МСК; во-вторых, в тех образцах, в которых получен рост, снижена суммарная клеточная продукция, особенно выражено после алло-ТГСК; в-третьих, увеличено время до достижения конfluenceности после посадки (время до P0), что, скорее всего, связано со снижением концентрации МСК в костном мозге. При этом время удвоения популяции (PDL) практически не изменено, то есть нет нарушений митотического цикла. После лечения компенсаторно возрастает экспрессия гена основного ростового фактора МСК — FGF2. Однако экспрессия генов его рецепторов не изменяется и восстановления ростовых характеристик МСК не наблюдается. В дебюте заболевания в МСК больных снижен относительный уровень экспрессии гена фактора роста сосудов — VEGF, по мере лечения он восстанавливается, а после алло-ТГСК превышает значения такового в клетках здоровых доноров, что также может носить компенсаторный характер. Экспрессия гена гемоксигеназы (HO1) повышается в дебюте заболевания, снижается в ремиссии и остается

сниженной на всех сроках после алло-ТГСК. Этот белок — один из основных антиоксидантов в клетке, снижение экспрессии его гена свидетельствует о нарушении адаптации МСК к стрессу. Снижается экспрессия NQO1 — фермента, предохраняющего клетки от окислительного стресса. Экспрессия HIF1A и LDHA снижена в дебюте и ремиссии заболевания. Таким образом, и аэробное, и анаэробное дыхание угнетено. Несмотря на то что никакие функции стромальных клеток не выпадают полностью, их способность поддерживать кроветворение сохраняется, но снижается и не восстанавливается в процессе терапии.

Заключение. Совокупность изменений в МСК свидетельствует о том, что полного восстановления характеристик этих стромальных клеток не происходит ни по достижении ремиссии, ни после алло-ТГСК. Более того, некоторые свойства МСК после алло-ТГСК страдают еще сильнее, уменьшая запас прочности кроветворной системы, делая ее чувствительнее к стрессовым воздействиям.

Таблица. Динамика изменения МСК из костного мозга больных ОЛ по мере лечения

Показатель	Доноры (N = 307)	Дебют (N = 178)	Ремиссия (N = 91)	До алло-ТГСК (N = 130)	После алло-ТГСК, мес.			
					+1 (N = 51)	+2 (N = 25)	+3 (N = 33)	+6 (N = 33)
МСК 2-й пас., ×10 ⁶	10,2 ± 0,41	8,27 ± 0,78	8,44 ± 0,79	9,02 ± 0,77	6,61 ± 1,01	6,39 ± 1,67	6,47 ± 1,38	6,59 ± 1,01
Нет роста, N (%)	0	39 (22%)	19 (21%)	17 (13%)	23 (45%)	12 (48%)	19 (58%)	10 (30%)
Время до P0, дни	13,7 ± 0,17	15,83 ± 0,42	14,9 ± 0,44	14,97 ± 0,45	19,4 ± 1,12	15,88 ± 0,92	17,68 ± 1,14	19,3 ± 1,6
Время до P3, дни	26,2 ± 0,3	33,51 ± 0,78	29,89 ± 0,59	30,04 ± 0,76	36,92 ± 1,69	30,3 ± 2,15	36 ± 1,94	33,68 ± 1,49
PDL	7,4 ± 0,16	6,95 ± 0,21	7,04 ± 0,31	7,21 ± 0,19	6,69 ± 0,4	5,72 ± 0,75	7,28 ± 1,38	6,7 ± 0,48
Относительный уровень экспрессии генов в МСК								
NFE2L2	2,18 ± 0,18	2,19 ± 0,32	1,83 ± 0,20	3,05 ± 0,23	3,06 ± 0,34	3,65 ± 0,54	2,44 ± 0,32	3,36 ± 0,69
NQO1	3,42 ± 0,41	1,64 ± 0,26	1,21 ± 0,23	2,83 ± 0,27	2,89 ± 0,54	3,37 ± 1,24	2,53 ± 0,7	1,93 ± 0,37
HO1	7,57 ± 1,52	8,68 ± 1,70	5,32 ± 1,33	4,98 ± 0,58	5,03 ± 0,87	3,68 ± 1,59	5,34 ± 2,59	4,32 ± 1,2
GCLC	3,2 ± 0,28	7,54 ± 3,55	3,06 ± 0,75	3,85 ± 0,29	5,43 ± 0,81	6,25 ± 1,62	4,55 ± 0,9	4,98 ± 1,17
HIF1A	1,57 ± 0,12	0,93 ± 0,10	1,35 ± 0,25	1,84 ± 0,27	2,15 ± 0,98	2,48 ± 0,6	1,32 ± 0,34	1,27 ± 0,43
LDHA	3,41 ± 0,26	2,77 ± 0,40	1,87 ± 0,37	3,18 ± 0,33	3,0 ± 0,65	3,89 ± 0,77	3,3 ± 0,84	2,91 ± 0,81
PDGFRA	2,52 ± 0,21	1,76 ± 0,31	2,01 ± 0,24	2,03 ± 0,15	2,0 ± 0,26	2,26 ± 0,35	1,79 ± 0,26	2,9 ± 0,5
PDGFRB	0,44 ± 0,03	0,46 ± 0,06	0,53 ± 0,07	0,5 ± 0,04	0,68 ± 0,15	0,45 ± 0,1	0,44 ± 0,09	0,4 ± 0,06
FGF2	3,42 ± 0,42	3,33 ± 0,59	3,67 ± 0,26	6,6 ± 0,53	11,97 ± 2,61	12,19 ± 4,41	8,25 ± 1,24	15,36 ± 3,78
FGFR1	0,71 ± 0,05	0,53 ± 0,04	0,90 ± 0,24	0,63 ± 0,04	0,87 ± 0,21	0,86 ± 0,2	1,16 ± 0,39	1,16 ± 0,25
FGFR2	1,29 ± 0,08	1,87 ± 0,34	1,44 ± 0,21	1,28 ± 0,13	1,05 ± 0,22	1,31 ± 0,49	1,38 ± 0,51	2,49 ± 0,68
ANG1	2,61 ± 0,37	1,14 ± 0,25	1,12 ± 0,35	2,23 ± 0,25	2,01 ± 0,40	1,59 ± 0,58	1,71 ± 0,44	3,2 ± 1,05
VEGFA	2,58 ± 0,25	1,34 ± 0,13	1,87 ± 0,34	1,91 ± 0,12	2,18 ± 0,32	2,49 ± 0,5	3,16 ± 0,82	3,27 ± 0,43

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

ОПЫТ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ПЛЕЧЕВОГО И ЛОКТЕВОГО СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ С ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Развитие гемофилической артропатии до настоящего времени остается серьезной проблемой. Основными проявлениями гемофилии являются кровоизлияния в крупные суставы, которые составляют 92% всех случаев кровотечений у больных гемофилией. В большинстве случаев они возникают у больных тяжелой и средне-тяжелой формой гемофилии при несоблюдении адекватной профилактической терапии.

Цель работы. Эндопротезирование является эффективным методом лечения гемофилической артропатии терминальной стадии у взрослых пациентов. В литературе представлены многочисленные данные об эндопротезировании у больных гемофилией. Однако все исследования включают небольшое количество больных гемофилией.

Материалы и методы. В анализ включены 40 пациентов с установленным диагнозом гемофилия А и гемофилия В. Медиана возраста составила 36,5 (19–54) года. Представлен опыт 40

эндопротезирований (33 первичных, 7 ревизионных) у 40 больных (у 36 — гемофилия А, у 4 — гемофилия В) в возрасте от 18 до 54 лет. У 90% больных имелись положительные антитела к гепатиту С. Выполнено 25 эндопротезирований плечевых суставов, 15 — локтевых суставов. Средняя продолжительность «выживаемости» эндопротезов составила 8 лет (от 4 месяцев до 15 лет). У 2,8% больных потребовалось ревизионное эндопротезирование, из них у 5,5% установлена асептическая нестабильность компонентов эндопротеза, у 2% — глубокая инфекция. Трансфузии компонентов крови не понадобились ни одному пациенту. В послеоперационном периоде проводилась гемостатическая терапия препаратами фактора VIII и IX соответственно заболеванию, антибиотикопрофилактика. Несмотря на повышенные риски развития осложнений у больных гемофилией, эндопротезирование является единственным эффективным методом в лечении терминальной стадии артропатии. У больных гемофилией

необходим индивидуализированный подход в обеспечении гемостаза и профилактической антибактериальной терапии.

Результаты и обсуждение. Однако проводить эндопротезирование больным гемофилией необходимо в специализированном учреждении при наличии опыта лечения таких пациентов. Более того, при высоком риске развития осложнений при эндопротезировании у больных гемофилией необходим индивидуализированный подход

в обеспечении гемостаза и профилактической антибактериальной терапии во время операции и в послеоперационном периоде.

Закключение. Несмотря на повышенные риски развития осложнений при эндопротезировании у больных гемофилией, данный тип операции является единственным эффективным методом лечения терминальной стадии артропатии с восстановлением функции пораженной конечности и снижения тяжелой инвалидизации пациентов.

Пичугина А.А.¹, Кузьмина Л.А.¹, Васильева В.А.¹, Королева О.М.¹, Покровская О.С.¹, Овсянникова Л.С.¹, Чабаяева Ю.А.¹,
Куликов С.М.¹, Гальцева И.В.¹, Кохно А.В.^{1,2}, Паровичникова Е.Н.^{1,2}

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ СЕЛЕКТИВНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ Bcl-2 В КОМБИНАЦИИ С ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является важным этапом терапии для пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и миелодиспластическим

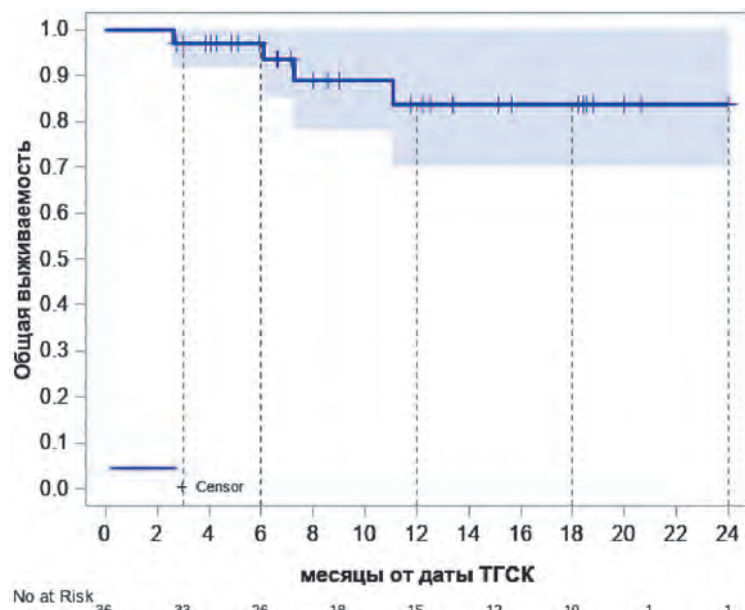


Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) у больных с ОМЛ и МДС после алло-ТГСК на фоне терапии селективными ингибиторами Bcl-2 в комбинации с гипометилирующими препаратами

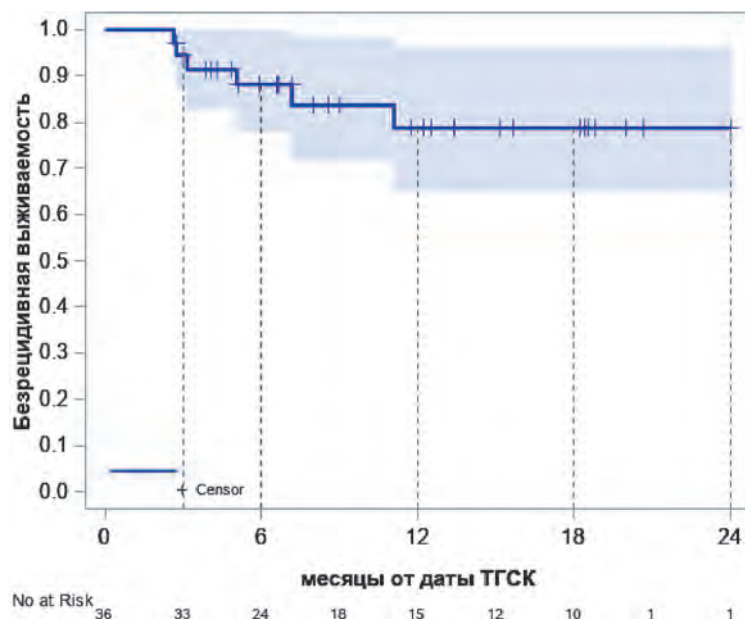


Рис. 2. Вероятность безрецидивной выживаемости (БРВ) у больных с ОМЛ и МДС после алло-ТГСК на фоне терапии селективными ингибиторами Bcl-2 в комбинации с гипометилирующими препаратами

синдромом (МДС). Однако примерно у 50% пациентов с ОМЛ из группы высокого риска в посттрансплантационном периоде развиваются рецидивы заболевания. При проведении противорецидивной терапии после алло-ТГСК вероятность общей выживаемости составляет 10–20%. Таким образом, рецидив заболевания в настоящее время является одной из основных причин неудачи лечения у пациентов с ОМЛ и МДС, которым была выполнена алло-ТГСК. В настоящее время активно изучается вопрос о необходимости проведения как поддерживающей терапии у пациентов в МОБ-негативном статусе после алло-ТГСК, так и превентивной терапии при обнаружении минимальной остаточной болезни, а также определяются наиболее рациональные и эффективные схемы терапии для снижения риска рецидива у пациентов с ОМЛ и МДС, имеющих неблагоприятный прогноз после алло-ТГСК.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность поддерживающей и превентивной терапии комбинацией селективных ингибиторов Bcl-2 с гипометилирующими препаратами у пациентов с МДС и ОМЛ из группы высокого риска после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 36 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК: 31 пациент с ОМЛ и пять пациентов с МДС. Характеристика пациентов представлена в таблице. Схема терапии включала Bcl-2-ингибитор (венетоклакс 200 мг/сут) с 1 по 5 день курса в сочетании с гипометилирующим препаратом (азацитидин 32 мг/м² или децитабин 10 мг/м²) с 1 по 3 день курса. Девяти пациентам дополнительно были выполнены 1–2 трансфузии лимфоцитов донора (ТЛД).

Результаты и обсуждение. К моменту анализа живы 32 пациента. Рецидивы заболевания констатированы у четырех пациентов с ОМЛ:

Таблица. Характеристика пациентов (n = 36)

Параметр	Значение
Пол, n	
Мужской	8
Женский	28
Возраст, лет	
Медиана (диапазон)	48 (21–66)
Диагноз, n	
ОМЛ	31
МДС	5
Стадия ОМЛ на момент ТГСК, n	
Первая полная ремиссия	21
Вторая полная ремиссия	10
МОБ-статус до алло-ТГСК, n	
МОБ-позитивный	15
МОБ-негативный	16
МОБ-статус после алло-ТГСК, n	
МОБ-позитивный	7
МОБ-негативный	24
Время от алло-ТГСК до начала терапии, дней	
Медиана (диапазон)	98,5 (34–264)
Количество курсов терапии	
Медиана (диапазон)	5 (1–11)
Длительность наблюдения, дней	
Медиана (диапазон)	196 (20–675)

медиана времени до рецидива заболевания после алло-ТГСК составила 125 дней (от 84 до 219 дней), после начала курсов — 60 дней (от 38 до 106 дней). Два пациента погибли от инфекционных осложнений. После начала поддерживающей терапии не было отмечено случаев острой РТПХ II–IV степени. Хроническая РТПХ развилась у 5 пациентов; вероятность развития хронической РТПХ через 12 месяцев после алло-ТГСК составила 26%. Гематологическая токсичность II–IV степени зафиксирована у 4 пациентов. Вероятность безрецидивной

выживаемости через 12 месяцев после алло-ТГСК составила 79%, вероятность рецидива — 14%.

Заключение. Предварительные результаты исследования демонстрируют эффективность и приемлемый профиль безопасности поддерживающей и превентивной терапии селективными ингибиторами Bcl-2 в комбинации с гипометилирующими препаратами у пациентов с МДС и ОМЛ из группы высокого риска после алло-ТГСК.

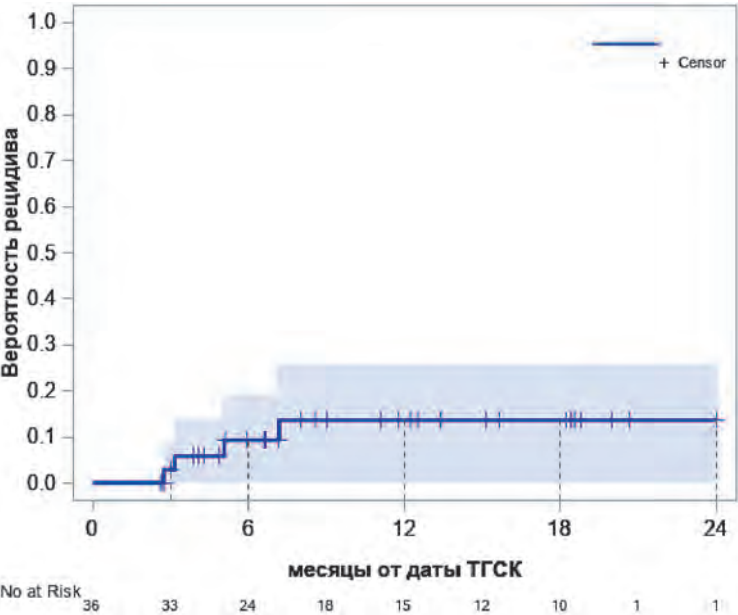


Рис. 3. Вероятность рецидива у больных с ОМЛ и МДС после алло-ТГСК на фоне терапии селективными ингибиторами Bcl-2 в комбинации с гипометилирующими препаратами

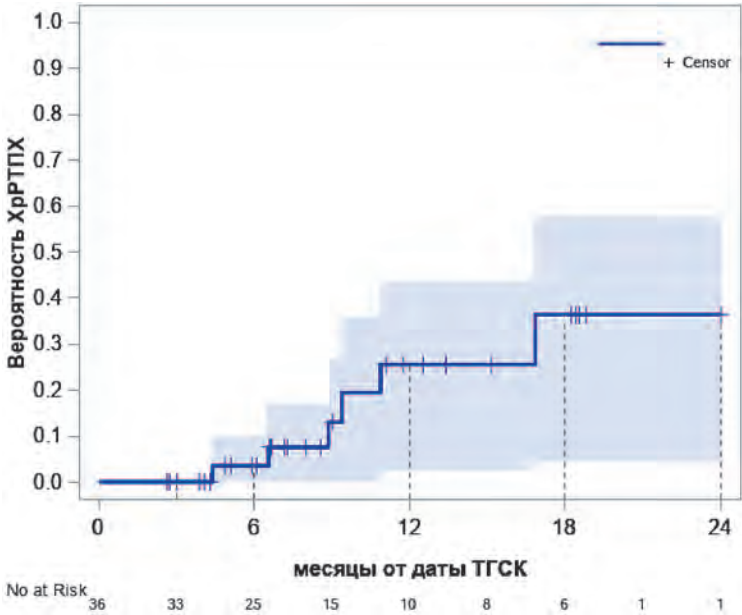


Рис. 4. Вероятность хрРТПХ у больных с ОМЛ и МДС после алло-ТГСК на фоне терапии селективными ингибиторами Bcl-2 в комбинации с гипометилирующими препаратами

Платонова Е.Ю.¹, Соколов В.А.¹, Сеничкина Д.А.¹, Гапоненко И.Н.¹, Ермолаева А.А.¹, Коптева О.С.¹, Петухова Н.В.¹, Гуреев М.А.², Шаройко В.В.¹, Семенов К.Н.¹, Порозов Ю.Б.¹, Юкина Г.Ю.¹, Цветков Н.Ю.¹, Шакирова А.И.¹, Лепик К.В.¹, Моисеев И.С.¹

РАЗРАБОТКА И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО ТАРГЕТНОГО ИНГИБИТОРА ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРОТИВ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

¹ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; ²НИУ ВШЭ, Санкт-Петербург

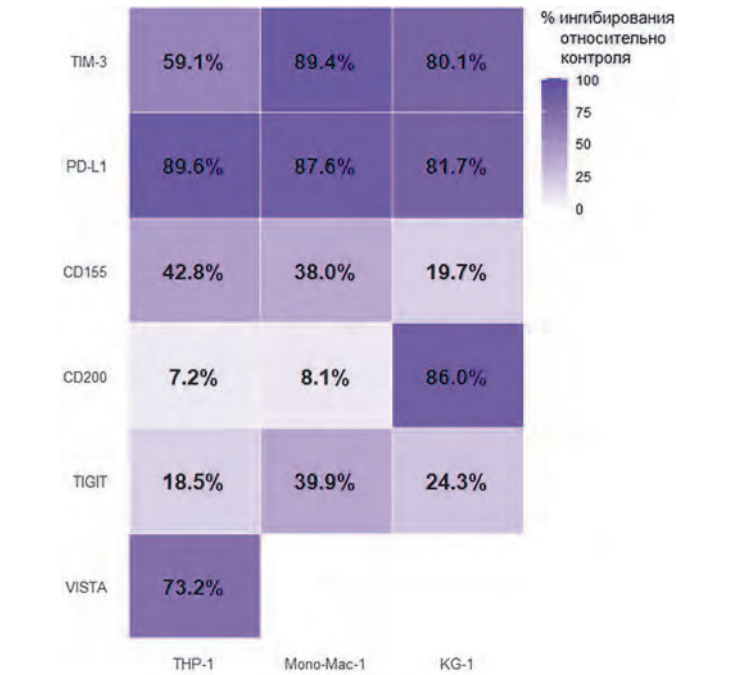


Рис. 1. Ингибирование экспрессии контрольных иммунных точек соединением PU-001 (200 мкМ). Данные представлены как средние значения доли ингибирования от контроля

Введение. Перспективной терапевтической стратегией при миелодиспластическом синдроме (МДС) с высоким риском перехода в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является ингибирование белков иммунных контрольных точек (ИКТ), гиперэкспрессированных на опухолевых клетках. *In vitro* скрининг внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих поверхностную экспрессию иммунных чекпойнтов, идентифицировал Akt-протеинкиназу в качестве потенциальной мишени для фармакологического воздействия. В рамках разработки новых малых молекул, направленных на ингибирование Akt и обладающих анти-ИКТ-активностью, было получено лидерное соединение PU-001.

Цель работы. Исследование биологической активности соединения PU-001, включая оценку его цитотоксичности, селективности, способности ингибировать поверхностную экспрессию белков ИКТ, а также оценку фармакодинамической активности *in vivo*.

Материалы и методы. Цитотоксичность PU-001 оценивали на линиях ОМЛ (THP-1, Mono-Mac-1, KG-1) путем двойного окрашивания аннексином V и DRAQ7. Селективность воздействия на Akt-зависимые пути анализировали методами иммуноблоттинга и ИФА на линиях ОМЛ и периферических мононуклеарах здоровых доноров. Поверхностную экспрессию ИКТ в линиях ОМЛ и образцах костного мозга пациентов с МДС определяли методом проточной цитометрии. Эффективность *in vivo* исследовали в модели NSG-M3 с введением люциферазной THP-1 и донорских мононуклеаров, оценивая эффект гистологически. Статистический анализ проводили критерием Манна — Уитни при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. PU-001 проявил ограниченную дозозависимую цитотоксичность во всех исследованных линиях

ОМЛ ($n = 3$). При 100 мкМ доля аннексин V⁺ клеток увеличивалась на $5,8 \pm 7,46\%$ (THP-1), $7,5 \pm 2,52\%$ (Моно-Мас-1) и $2,3 \pm 3,75\%$ (KG-1); при 200 мкМ — на $16,0 \pm 6,30$, $6 \pm 3,35$ и $10,7 \pm 6,92\%$. Также соединение продемонстрировало свойства селективного ингибитора Akt: по данным ИФА оно снижало киназную активность Akt на 67–73% в линиях ОМЛ, а по данным иммуноблоттинга избирательно подавляло фосфорилирование ключевых мишеней pFOXO3 (84%) и pGSK- β (35%) в периферических мононуклеарах здоровых доноров. PU-001 значительно уменьшал экспрессию ИКТ в линиях ОМЛ. Для TIM-3 ($n = 3$) подавление фиксировалось при 200 мкМ: в THP-1 ($p = 0,0294$), Моно-Мас-1 ($p = 0,0286$) и KG-1 ($p = 0,0286$). Для PD-L1 ($n = 3$) эффект был значим при 100 и 200 мкМ в THP-1 ($p = 0,0286$), при 200 мкМ в Моно-Мас-1 ($p = 0,0286$) и на всех дозах (50–200 мкМ) в KG-1 ($p = 0,0286$). Отмечалось также снижение CD155, TIGIT, CD200 и VISTA (рис. 1). В CD45⁺HLA-DR⁺ клетках костного мозга пациентов с МДС ($n = 15$) соединение PU-001 подавляло PD-L1 при 100 и 200 мкМ ($p = 0,040$; $p = 0,014$), а для TIM-3 наблюдалась тенденция при 200 мкМ ($p = 0,068$). В модели NSG-M3 при сравнении доз препарата 10, 20 и 200 мг/кг № 3 выявлено минимальное снижение опухолевой инфильтрации печени и селезенки при дозе 20 мг/кг, значимый патоморфологический ответ в дозе 200 мг/кг, отсутствие эффекта в дозе 10 мг/кг (рис. 1).

Заключение. Разработан и синтезирован новый Akt ингибитор PU-001 с фармакологической активностью *in vitro* и *in vivo* в отношении ОМЛ и МДС.

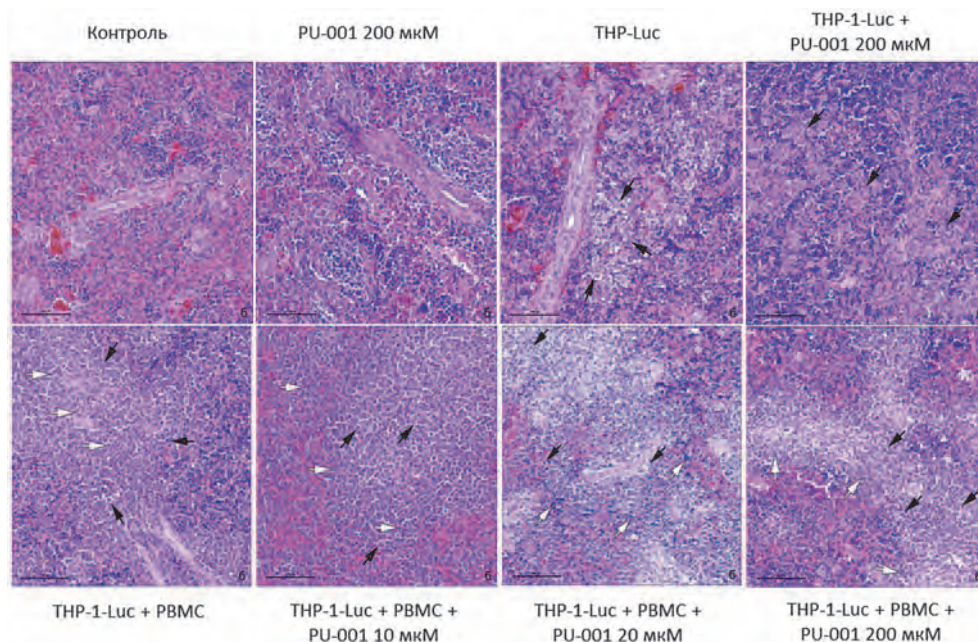


Рис. 2. Селезенка экспериментальных мышей линии NSG-SGM3. Черная стрелка — инфильтрация опухолевыми клетками. Белая стрелка — инфильтрация PBMC. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.100×

Поденок А.В., Шуваев В.А., Фалалеева Н.А.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АВАТРОМБОПАГА ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Введение. Химиоиндуцированная тромбоцитопения является частым осложнением системной противоопухолевой лекарственной терапии, повышающим риск кровотечений, а также способствующим увеличению длительности межкурсового периода, что может негативно сказываться на непосредственных и отдаленных онкологических результатах ввиду снижения дозовой и временной интенсивности специфической терапии. Агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТРО-РА) в настоящее время рассматриваются как один из перспективных способов профилактики САТ, однако данные по эффективности аватромбопага в рутинной клинической практике ограничены.

Цель работы. Оценить клиническую эффективность профилактического применения аватромбопага у пациентов с химиотерапия-индуцированной тромбоцитопенией.

Материалы и методы. В исследование включены 9 пациентов, получавших повторные курсы химиотерапии. Аватромбопаг назначался профилактически в дозе 40 мг/сут. в течение 5–10 дней. Оценивали выраженность геморрагического синдрома, потребность

в трансфузиях тромбоцитарного концентрата и длительность отсрочек следующего курса химиотерапии.

Результаты и обсуждение. Результаты:

- Частота геморрагического синдрома снизилась с 55 до 11%.
- Потребность в трансфузиях тромбоцитов уменьшилась с медианы 3 до 2 доз.
- Длительность отсрочек химиотерапии сократилась с 11 до 0 дней.
- У отдельных пациентов отмечался клинически значимый прирост уровня тромбоцитов (до $79 \times 10^9/\text{л}$).

Заключение. Профилактическое применение аватромбопага способствует уменьшению частоты кровотечений, снижению потребности в трансфузиях компонентов крови, а также способствовало своевременному началу очередного курса/цикла системной терапии. Препарат потенциально обладает значимым клиническим потенциалом как одно из средств сопроводительной терапии в парадигме коррекции тромбоцитопении.

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

ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРА МУТАЦИЙ В ГЕНЕ ADAMTS13 У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННОЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ (ВТП) В РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ВТП — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, встречающееся с частотой $<1:1\,000\,000$ человек. Для его обострения характерны тромбоцитопения потребления, микроангиопатическая гемолитическая анемия и дисфункция различных органов и систем. Причиной развития ВТП является дефицит металлопротеиназы ADAMTS13, кодируемой геном ADAMTS13. Генетическая диагностика позволяет отличить ВТП от приобретенной ТТП.

Цель работы. Установить спектр мутаций гена ADAMTS13 в российской популяции больных ВТП.

Материалы и методы. Диагноз ТТП устанавливали на основании клинической картины и активности ADAMTS13 в плазме крови $<10\%$. Всего ТТП была выявлена у 126 пациентов. Генетический анализ проведен 45 неродственным пациентам с подозрением на ВТП. ДНК выделяли из клеток крови фенол-хлороформным методом, и все 29 экзонов ADAMTS13 исследовали с помощью секвенирования по методу Сэнгера.

Результаты и обсуждение. 15 человек идентифицировано 14 различных патогенных нарушений в гене ADAMTS13, обуславливающих развитие ВТП, два — в гомозиготном состоянии (таблица). Среди

них 2 мутации сдвига рамки считывания — p.Cys1067SerfsTer30 (у 3 пациентов) и p.Glu1326ArgfsTer6 (у 7 пациентов), 9 миссенс-мутаций (p.Arg1060Trp встретилась у 7 пациентов, все остальные — по одному разу), одна нонсенс мутация p.Ser447Ter и две мутации в зоне сплайсинга — c.414+2T>A и c.987+5G>A. Среди выявленных мутаций три оказались новыми: p.Asp235Gly, p.Ser447Ter и c.824+5C>G. Анализ *in silico* показал их патогенность. Доля вТТП составила 12% от всех случаев ТТП. Для нозологий со столь низкой частотой встречаемости, как вТТП, добавление информации по популяционным спектрам и новым вариантам важно, поскольку позволяет лучше понять патогенез заболевания. Описанный спектр патогенных вариантов российской популяции преимущественно совпадает с таковым, описанным для мировой популяции. Варианты p.Glu1326ArgfsTer6 и p.Arg1060Trp, распространенные во многих европейских популяциях, являются мажорными и в России. Вариант p.Cys1067SerfsTer30, ранее описанный для Японии и Саудовской Аравии, вместе с европейскими мажорами составил группу наиболее часто встречающихся патогенных вариантов в настоящем исследовании. Хотя бы одна из этих мутация встречалась практически у каждого пациента, только один человек не имел ни одной из них (таблица).

Заключение. Тестирование генетических изменений в *ADAMTS15* является значимым диагностическим методом, помогающим разграничить врожденную и приобретенную формы ТТП, различающиеся подходами к профилактике и лечению. В силу большого размера гена *ADAMTS15* секвенирование по Сэнгеру занимает длительное время,

что критично при неустановленной форме ТТП. Идентификация ключевых мутаций позволяет разрабатывать быстрые генетические тесты на основе аллель-специфической ПЦР. На основании полученных данных разрабатываются аллель-специфические ПЦР-системы для выявления вариантов p.Arg1060Trp, p.Cys1067SerfsTer30 и p.Glu1326ArgfsTer6, что позволит осуществлять диагностику в ТТП в течение одного дня.

Таблица. Выявленные мутации гена ADAMTS13

Пациент	Пол	Возраст	Патогенный вариант ADAMTS13	
AD2	М	36	p.Glu1326ArgfsTer6	p.Asp235Gly
AD4	Ж	21	p.Glu1326ArgfsTer6	p.Arg1060Trp
AD6-1	М	11	p.Glu1326ArgfsTer6	p.Cys1067SerfsTer30
AD8	Ж	31	p.Trp387Ser	p.Arg1060Trp
AD22	Ж	23	p.Arg1060Trp	p.Arg1060Trp
AD24	М	34	p.Arg116Pro	p.Arg1060Trp
AD26	Ж	30	p.Glu1326ArgfsTer6	p.Glu1326ArgfsTer6
AD31	Ж	34	p.Arg498Cys	p.Arg692Cys
AD34	Ж	38	p.Glu1326ArgfsTer6	p.Ser447Ter
AD38	Ж	25	p.ser367Cys	p.Cys1067SerfsTer30
AD41	М	18	p.Glu1326ArgfsTer6	c.414+2T>A
AD43	Ж	21	p.Met249Lys	p.Arg1060Trp
AD48	Ж	34	c.987+5G>A	p.Arg1060Trp
AD59	Ж	20	p.Asp543Tyr	p.Arg1060Trp
AD62	Ж	33	p.Glu1326ArgfsTer6	p.Cys1067SerfsTer30

Пономарев Р.В.^{1,2}, Чавынчак Р.Б.¹, Сысоева Е.П.¹, Белякова А.Д.¹, Галимова М.Т.¹, Чабаяева Ю.А.¹, Куликов С.М.¹, Лукина Е.А.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕГО РЕЖИМА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Заместительная ферментная терапия (ЗФТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой является современным стандартом лечения болезни Гоше. В Российской Федерации ЗФТ проводится у 295 взрослых пациентов с болезнью Гоше (что составляет 92% больных, получающих патогенетическую терапию), при этом доля пациентов, получающих ЗФТ в поддерживающем режиме, составляет 55%. К 2025 г. медиана продолжительности поддерживающего режима ЗФТ составила 8,8 года, что определяет необходимость оценки отдаленных результатов данного режима лечения.

Цель работы. Оценить эффективность длительной ЗФТ в поддерживающем режиме у пациентов с болезнью Гоше.

Материалы и методы. В исследование включено 163 взрослых пациента с болезнью Гоше I типа, достигших целей лечения на фоне применения стандартного режима ЗФТ (рекомбинантная

глюкоцереброзидаза 15–30 Ед/кг × 2 раза в месяц) и переведенных на поддерживающий режим лечения (рекомбинантная глюкоцереброзидаза 15–20 Ед/кг × 1 раз в месяц) в период с 2015 по 2025 г. Динамика основных маркеров активности заболевания (концентрация гемоглобина, количество тромбоцитов, размеры селезенки, концентрация гликозилсфингозина, индекс активности болезни Гоше) оценена с помощью усредненных регрессионных зависимостей с использованием обобщенных линейных моделей.

Результаты и обсуждение. На момент проведения анализа у 134 пациентов (82,3%) длительная ЗФТ в поддерживающем режиме оценена как эффективная. В этой группе пациентов сохраняется стабильное значение индекса активности болезни Гоше (рис. 1), отсутствует тенденция к снижению количества тромбоцитов, увеличению размеров селезенки и повышению концентрации

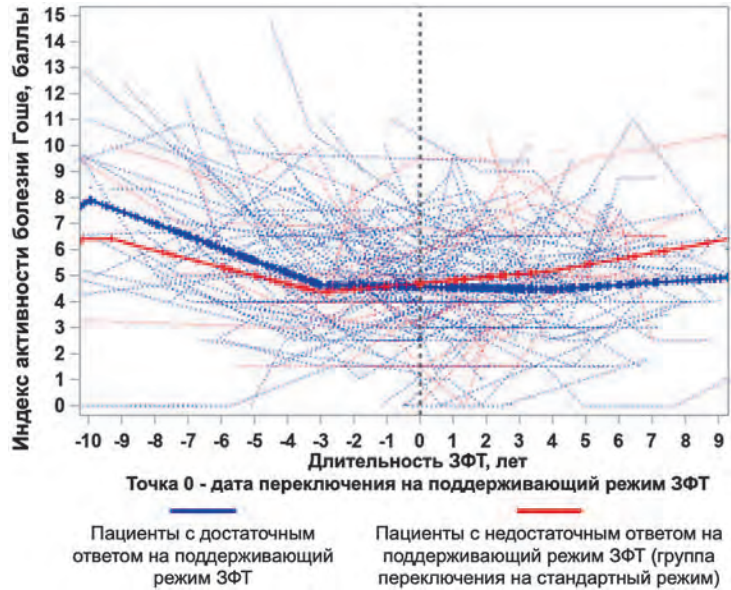


Рис. 1. Динамика индекса активности болезни Гоше на фоне поддерживающего режима ЗФТ

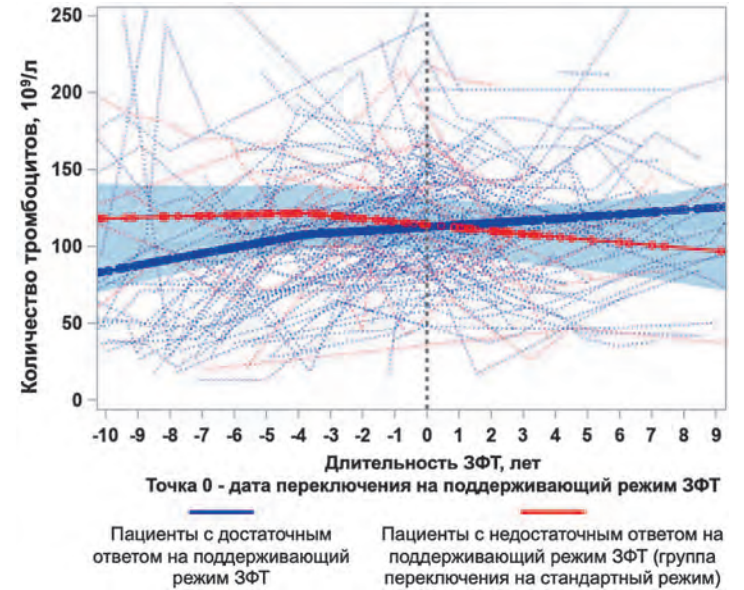


Рис. 2. Динамика количества тромбоцитов на фоне поддерживающего режима ЗФТ

гликозилсфингозина, однако регистрируется достоверное снижение концентрации гемоглобина у мужчин ($p = 0,014$, степень снижения расценена как клинически незначимая). Двадцать девять пациентов (17,7%) были возвращены на стандартный режим ЗФТ в связи с увеличением активности заболевания (медиана длительности поддерживающего режима ЗФТ — 61,4 мес.), что проявлялось снижением показателей гемоглобина и тромбоцитов (рис. 2), увеличением размеров селезенки и индекса активности болезни Гоше (рис. 1). Была выявлена достоверная взаимосвязь между возрастом пациента в момент диагностики болезни Гоше ($p = 0,0063$) и возрастом пациента при переключении на поддерживающий режим ЗФТ с вероятностью возврата на стандартный режим терапии

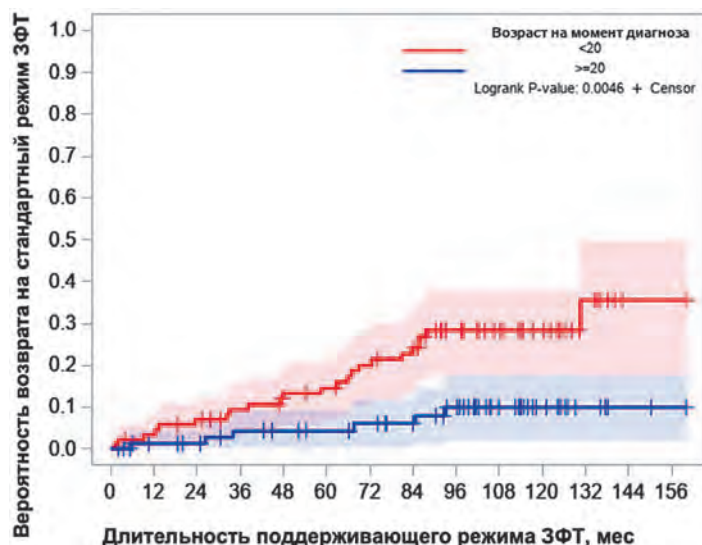


Рис. 3. Вероятность возврата на стандартный режим ЗФТ в зависимости от возраста диагностики болезни Гоше

($p = 0,0013$) (рис. 3, 4), в то время как показатели гемоглобина, тромбоцитов, индекса активности заболевания и степень спленомегалии при переключении на поддерживающий режим не продемонстрировали достоверной связи с эффективностью последующей терапии.

Закключение. ЗФТ в поддерживающем режиме у взрослых пациентов с болезнью Гоше характеризуется высокой эффективностью, что проявляется стабилизацией показателей активности заболевания у подавляющего числа пациентов. Факторами, ассоциированными с недостаточным ответом на поддерживающий режим ЗФТ, являются возраст диагностики болезни Гоше <20 лет и возраст переключения на поддерживающий режим ЗФТ <35 лет.

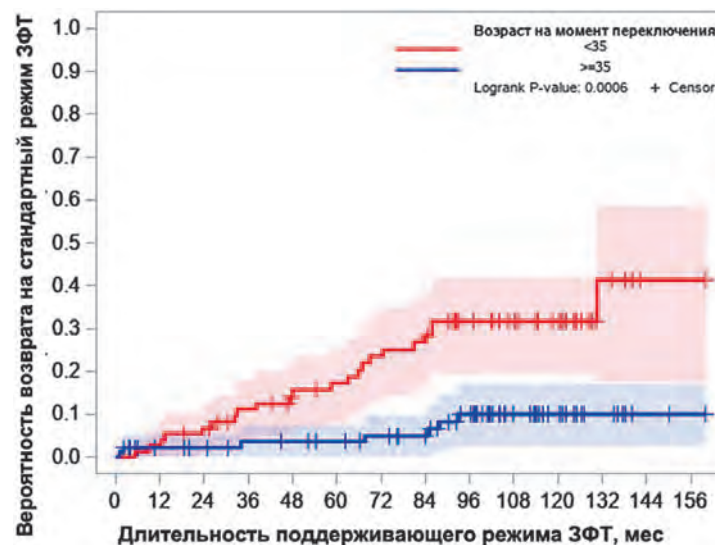


Рис. 4. Вероятность возврата на стандартный режим ЗФТ в зависимости от возраста переключения на поддерживающий режим ЗФТ

Попова М.О., Акопов А.Л., Мишра Р.П., Швецов А.Н., Рогачева Ю.А., Кондрашов М.А., Тихомирона П.А., Хорошева П.К., Николаев И.Ю., Заграниннов В.Д., Карабаева А., Гусак А.А., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Эффективность и безопасность хирургического лечения инвазивных микозов (ИМ) легких после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) не определена, опубликованы единичные случаи хирургического лечения.

Цель работы. Мы представляем крупнейший опыт хирургического лечения ИМ легких после алло-ТГСК.

Таблица. Характеристика реципиентов алло-ТГСК с ИМ легких, которым проведено хирургическое лечение

Характеристики пациентов	n = 12 (%)
Тип донора	
Неродственный донор, полностью совместимый	2 (16,7)
Неродственный донор, частичная несовместимость	5 (41,7)
Родственный, полностью совместимых донор	1 (8,3)
Родственный, гаплоидентичный донор	4 (33,3)
Режим кондиционирования	
MAC	4 (33,3)
RIC	8 (66,7)
Инвазивные микозы легких	
Инвазивный аспергиллез	5 (41,7)
Мукормикоз	4 (33,3)
Мукормикоз + Инвазивный аспергиллез	3 (25)
Двустороннее поражение легких	6 (50%)
Медиана дня развития ИМ после алло-ТГСК, дни	96 (21–510)
Лекарственная терапия ИМ легких	
Вориконазол	5 (41,7)

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения ИМ легких у реципиентов алло-ТГСК в период с 2013 по 2025 г. В исследование включены 12 пациентов, которым проведено 13 хирургических вмешательств для лечения вероятных и доказанных ИМ легких, дети ($n = 2$) и взрослые ($n = 10$), мужчин — 11, с медианой возраста 26 лет (10–64) с диагнозами: хронические миелопролиферативные заболевания — 5 (41,7%), острый лейкоз — 3 (25%), апластическая анемия — 3 (25%) и лимфома — 1 (8,3%). Характеристика пациентов, алло-ТГСК, ИМ легких и хирургических вмешательств представлена в таблице.

Характеристики пациентов	n = 12 (%)
Амфотерицин В ± вориконазол, позаконазол, исавуконазол	7 (58,3)
Медиана дня терапии ИМ до хирургического лечения, дни	61 (13–526)
Хирургическое лечение	
Медиана дня от алло-ТГСК до хирургического лечения, дни	182 (41–547)
Медиана дня от алло-ТГСК до хирургического лечения, ИА, дни	296 (133–547)
Медиана дня от алло-ТГСК до хирургического лечения, ИМ±ИА, дни	138 (41–348)
Объем хирургического лечения	
Пневмонэктомия	4
Лобэктомия	6
Краевая резекция	3
Атипичная краевая резекция	1
Резекция грудной клетки	1
Хирургический доступ	
Торакотомия	11
Эндоскопическая видеоторакоскопия	2

Результаты и обсуждение. Эффективность хирургического лечения ИМ легких после алло-ТГСК: полный ответ на терапию (радикальное хирургическое лечение) составил 91,7% ($n = 11$), один пациент с мукормикозом был успешно оперирован повторно через 250 дней после первого хирургического лечения с целью удаления второго очага. Рецидив ИМ после хирургического лечения наблюдался у одного больного (8,3%) с инвазивным аспергиллезом через 1,5 года после хирургического лечения. На момент хирургического лечения у 15,4% больных ($n = 2$) наблюдалась нейтропения 3–4-й степени, тромбоцитопения 4-й степени — 61,5% ($n = 8$). В ходе операции средняя кровопотеря составила 600 мл (0–2600 мл). Продолжительность операции варьировала от 60 до 290 мин. (медиана — 175 мин.). В послеоперационном периоде у 2 больных развились редкие осложнения: гидропневмоторакс и синдром «утечки воздуха» — $n = 1$ (7,7%), эмпиема плевры — $n = 1$ (7,7%),

один больной умер (7,7%). Общая выживаемость пациентов после 1-го хирургического лечения в течение 30 дней, 12 недель и 12 месяцев составила 83,3, 83,3 и 58,3% соответственно. В течение года после хирургического лечения умерло 5 пациентов, 4 из них (80%) умерли от прогрессирования основного заболевания. При послеоперационном гистологическом и микологическом исследовании диагноз был подтвержден у 7 пациентов, а также благодаря хирургическому лечению удалось увеличить долю пациентов с идентифицированными возбудителями до вида и получить культуру для определения чувствительности к противогрибковым препаратам с 33,3% (4 из 12) до 66,7% (8 из 12), суммарно удалось улучшить степень диагностики до 91,7% пациентов.

Закключение. Хирургическое лечение инвазивных микозов легких является эффективным и безопасным вариантом лечения у после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ АНТИ-PD-1 В 3-Й И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ЛИНИИ ПРИ РЕЦИДИВАХ И РЕФРАКТЕРНОМ ТЕЧЕНИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России



Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациентов с р/р КЛХ, получивших ВХТ + ауто-ТКСК после анти-PD-1 в 3-й и последующей линии ($n = 90$)

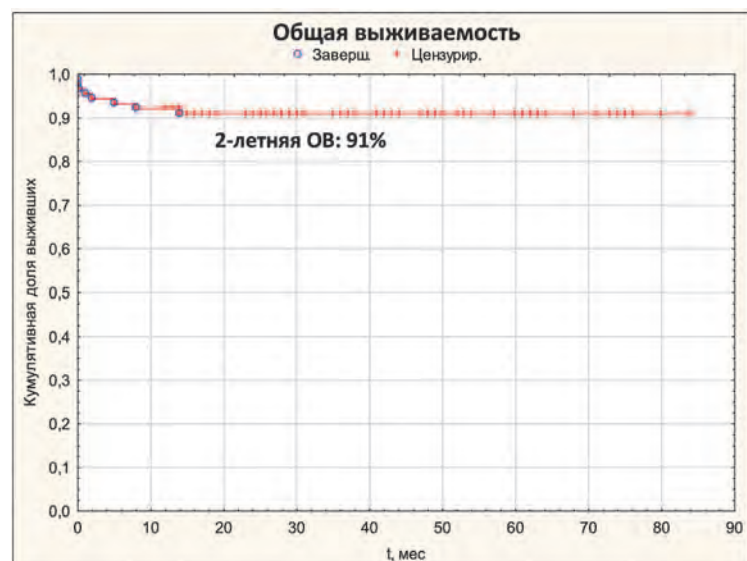


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с р/р КЛХ, получивших ВХТ + ауто-ТКСК после анти-PD-1 в 3-й и последующей линии ($n = 90$)

Введение. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ВХТ + ауто-ТКСК) является стандартом долгосрочной консолидации ответа у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина (р/р КЛХ). Классический подход, отраженный в российских клинических рекомендациях, предусматривает использование ВХТ + ауто-ТКСК во второй линии, однако в реальной клинической практике применение часто ограничивается третьей и последующими линиями лечения.

Цель работы. 1. Оценить эффективность и безопасность ВХТ + ауто-ТКСК после терапии анти-PD-1 в 3-й и последующей линии.

2. Определить факторы, влияющие на эффективность.

3. Представить характеристику рецидивов.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ пациентов с р/р КЛХ, которым в период с 2018 по 2024 г. была выполнена ВХТ + ауто-ТКСК после предшествующего лечения анти-PD-1 в 3 и последующей линии. Оценка эффективности лечения проведена согласно критериям Lugano и LYRIC. Для анализа общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) использован метод Каплана — Мейера. В анализ факторов, влияющих на ВБП, включены: количество линий системной терапии до применения анти-PD-1; интервал от последнего введения анти-PD-1 до ВХТ + ауто-ТКСК (<60 дней или >60 дней) и рефрактерность к линии терапии, предшествующей лечению анти-PD-1.



Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от рефрактерности к линии, предшествующей анти-PD-1

Результаты и обсуждение. В анализ включены 90 пациентов. Медиана возраста — 36 лет (диапазон 19–56). 46,7% пациентов получили анти-PD-1 в комбинации с химиотерапией, 53,3% — в монорежиме. Медиана числа линий терапии до лечения анти-PD-1 — 2 (диапазон 2–7). Рефрактерными к 1-й линии терапии были 60% пациентов, к 2 последовательным линиям — 42,2%, к 3-й и более линиям — 17,8%. Медиана числа циклов анти-PD-1 — 6 (диапазон 2–52). Медиана времени от последнего введения анти-PD-1 до ВХТ + ауто-ТКСК — 84 дня (диапазон 14–365). ПЭТ-статус перед ВХТ + ауто-ТКСК: полный ответ (ПО) — 82,3%, частичный ответ (ЧО) — 13,3% и неопределенный ответ — 4,4% ($n = 4$). Режимы кондиционирования: ВЕАМ (31,1%) и ВеЕАС (68,9%). После ВХТ + ауто-ТКСК поддерживающую терапию ВВ получили 13,3% пациентов, а анти-PD-1 — 16,7%. При медиане наблюдения 31 месяц (диапазон 1–84) 2-летняя ВБП и ОВ составили 79 и 90%, соответственно (рис. 1 и 2).

Исследуемые факторы не оказали статистически значимого влияния на ВБП, однако отмечена тенденция к сокращению ВБП у пациентов с рефрактерностью к линии терапии, предшествующей анти-PD-1 ($p = 0,098$) (рис. 3). Зафиксировано 9 рецидивов, большинство (8 из 9) ранние и произошли в течение 12 месяцев после ВХТ + ауто-ТКСК (диапазон 4–17 месяцев); все пациенты находились в ПО/ЧО перед трансплантацией. Зафиксировано 9 смертей: 5 — обусловлены токсичностью, связанной с трансплантацией, 2 — прогрессированием кЛХ и 2 — прогрессированием ХСН.

Заключение. Использование ВХТ + ауто-ТКСК после анти-PD-1 для консолидации ремиссии является высокоэффективной опцией в 3-й и последующей линии. Рецидивы редки и происходят в течение первого года после ауто-ТКСК. Количество линий терапии, ее эффективность, а также время до ВХТ + ауто-ТКСК не влияют на исходы.

Пшеничникова О.С.¹, Селиванова Д.С.¹, Саломашкина В.В.¹, Сури́н В.Л.¹, Андреев Н.В.¹, Яструби́нская О.И.¹, Мамаев А.Н.¹, Зозу́ля Н.И.^{1,2}

СПЕКТР ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *F9* У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ В

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Гемофилия В (ОМIM № 306900) — редкое X-сцепленное рецессивное заболевание системы свертывания крови. Оно встречается с частотой 1:30 000 мальчиков и обусловлено дефицитом фактора свертывания крови FIX в результате возникновения патогенных вариантов в кодирующем его гене *F9* (Xq27.1). В настоящее время в международных базах данных описано 1244 мутации, приводящие к гемофилии В, и их количество растет. Диагноз гемофилии В может быть верифицирован без знания генетического нарушения, которое привело к заболеванию, однако генетическая диагностика предоставляет информацию, необходимую для проведения генетического консультирования родственников пробанда и планирования беременности для них.

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

Материалы и методы. В исследование включены данные по 87 неродственным пациентам с гемофилией В разной степени тяжести из разных регионов России. ДНК выделяли из периферической крови фенол-хлороформным методом. С помощью секвенирования по Сэнгеру анализировали все функционально важные регионы гена *F9*. Степень асимметрии X-хромосомы (ХС) у пациентки женского пола исследовали с помощью фрагментного анализа STR rs746853821 в гене *AR* (HUMARA) после селективной рестрикции метилированной ДНК эндонуклеазой HpaII.

Результаты и обсуждение. У 81 пациента (93%) было выявлено 64 различных генных нарушения: 1 регуляторный вариант, 3 крупные

делеции, 42 миссенс-мутации, 7 нонсенс-мутаций, 4 frameshifts, 6 мутаций сплайсинга и 1 inframe-делеция. Среди выявленных нарушений 12 патогенных вариантов были описаны только в нашей популяции. Большая часть выявленных вариантов приходилась на экзон 8, так как он самый крупный по размеру (занимает около половины всего гена) и кодирует очень важный для выполнения функции белка каталитический домен. Самые распространенные патогенные варианты в нашей популяции, p.Arg379Gln и p.Ser385Pro, встретились по 4 раза каждый. Замены p.Arg43Trp, p.Arg43Gln, p.Cys178Arg и p.Arg379* встретились по 3 раза. Варианты p.Ala279Thr, p.Cys435Ser, c.723+1G>T и делеция всего гена *F9* встретились по 2 раза. Остальные варианты встретились только у одного пациента каждый. Среди нашей выборки была одна женщина, имеющая диагноз гемофилия В средней тяжести с детства. У нее был выявлен ранее не описанный приводящий к нарушению сплайсинга вариант c.391+2 T>G в гетерозиготном состоянии. Помимо этого, у нее выявлена асимметричная ХС около 90%. Это чаще всего является причиной гемофилии у женщин, так как преимущественно активной остается хромосома, несущая поврежденную копию гена.

Заключение. В данное исследование вошла самая крупная выборка пациентов с гемофилией В в России. В целом мутационный спектр гена *F9* в российской популяции отражает мировые тенденции, однако есть и особенности. Например, хотя для гемофилии В характерно большое разнообразие вариантов и их уникальность, один из ранее не описанных вариантов, p.Cys435Ser, был встречен более одного раза. Полученные данные важны для улучшения качества генетической диагностики гемофилии В в нашей стране.

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

МЕСТО ПЦР-ДЕТЕКЦИИ ГЕНОВ КАРБАПЕНЕМАЗ НАТИВНОГО МАТЕРИАЛА В РУТИННОМ СКРИНИНГЕ КОЛОНИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. У реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) задержка микробиологического исследования с определением чувствительности к антибактериальным препаратам (АБТ) и рост множественной лекарственной устойчивости осложняют выбор эмпирической антибактериальной терапии (ЭАБТ); клиническая роль полимеразной ПЦР ректального мазка остается неясной.

Цель работы. Оценить целесообразность использования ПЦР-детекции генов карбапенемаз для выбора стартовой ЭАБТ при ФН.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 116 пациентов, которым была выполнена первая алло-ТГСК в период 2022–2024 гг. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с целью оценить динамику выявления генов карбапенемаз методом ПЦР в период с Д–7 по Д+35. Медиана возраста составила 40 лет (18–71),

мужчины — 46,5% ($n = 54$). Основное заболевание в большинстве случаев было представлено острыми лейкозами — 73% ($n = 85$). Характеристики пациентов и трансплантации представлены в табл. 1. ЭАБТ назначалась согласно локальному протоколу ФН, основанному на результатах CHROMagar™ КРС и/или АБ-чувствительности культуры.

Результаты и обсуждение. ФН развилась у 90% ($n = 104$) пациентов, медиана дня развития — Д+10 (1–18). На момент развития ФН колонизация карбапенем-резистентными микроорганизмами выявлялась в 11% ($n = 13$) по данным культуры, в 24% ($n = 28$) при исследовании ректального мазка на CHROMagar™ КРС и в 43% ($n = 50$) при ПЦР: VIM — 14% ($n = 16$), IMP — 2,5% ($n = 3$), NDM — 11% ($n = 13$), OXA-48 — 1,5% ($n = 2$), КРС — 1% ($n = 1$), OXA-48 + КРС — 2,5% ($n = 3$), VIM + NDM — 1% ($n = 1$), NDM +

Таблица 1. Характеристика пациентов и алло-ТГСК

Характеристики	Пациенты n=116 (%)
Мужчины	54 (46,5%)
Возраст, медиана	40 (18-71)
Основное заболевание	
ОМЛ	65 (56%)
ОЛЛ	20 (17%)
МДС	10 (8,5%)
ХМПЗ	10 (8,5%)
Другие	11 (10%)
Тип трансплантации	
MRD	14 (12%)
MUD	29 (25%)
MMUD	36 (31%)
Гапло	37 (32%)
Источник трансплантации	
СКПК	110 (95%)
КМ	6 (5%)
Мieloаблативный режим	54 (46,5%)
Рецидив/прогрессирование	54 (46,5)
ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, МДС – миелодиспластический синдром, ХМПЗ – хроническое миелопролиферативное заболевание, MRD – полностью совместимый родственный донор, MUD – полностью несовместимый неродственный донор, MMUD – частично-совместимый неродственный донор, гапло – гаплондентичный донор, СКПК – стволовые клетки периферической крови, КМ – костный мозг	

КРС – 6% (n = 7), NDM + OXA-48 – 1,5% (n = 2), NDM + OXA-48 + КРС – 1% (n = 1), VIM + NDM + OXA-48 + КРС – 1% (n = 1). Соответствие между CHROMagar™ КРС и ПЦР составило 44%, между выделенной культурой и CHROMagar™ КРС – 77%, между ПЦР и культурой – 84%. Среди пациентов с ПЦР-детекцией генов карбапенемаз ФН развилась у 88% (n = 44). Эскалационная стратегия в рамках ЭАБТ применялась в 54,5% (n = 24) случаев, клинический ответ достигнут в 50% (n = 12); деэскалационная стратегия – в 45,5% (n = 20), ответ – в 50% (n = 10). В ПЦР-положительной группе колонизации грамотрицательная инфекция кровотока (Гр-ИК) развилась в 20% (n = 10): *Klebsiella pneumoniae* – 50% (n = 5), *Escherichia coli* – 30% (n = 3), *Klebsiella pneumoniae* + *Escherichia coli* + *Raoultella ornithinolytica* – 10% (n = 1), *Klebsiella pneumoniae* + *Pseudomonas aeruginosa* – 10% (n = 1). При эскалационной стратегии ИК развилась в 16% (n = 4), при деэскалационной – в 30% (n = 6), p = 0,694. У 62,5% (n = 5/8) пациентов с развившейся Гр-ИК гены карбапенемаз, выявленные при скрининге колонизации, совпали с геном, определенным у изолята, вызвавшего ИК (табл. 2). 60-дневная общая выживаемость среди пациентов с ПЦР-детекцией генов карбапенемаз в нативном мазке составила 95,9%; отмечен один летальный исход, обусловленный сепсисом.

Вывод. Гены карбапенемаз методом ПЦР-исследования определялись у 43% реципиентов алло-ТГСК на момент развития ФН, что потенциально может смещать выбор стартовой ЭАБТ. Однако 27% (n = 12/44) ответили на эскалационную терапию, что подтверждает: одной лишь ПЦР-положительности недостаточно для выбора стартовой стратегии ЭАБТ при ФН.

Таблица 2. Характеристика инфекции кровотока и колонизации

N	Инфекция кровотока	Чувствительность к АБ инфекция кровотока	Гены карбапенемаз инфекция кровотока	Гены карбапенемаз ректальный мазок	Хромогенные среды ректальный мазок	УПФ ректальный мазок
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R – меропенем, амикацин, цеф/аза S – колистин, азтреонам	NDM	NDM	определялось	-
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R – меропенем, цеф/аза, азтреонам S – колистин	не выполнили	NDM, КРС	определялось	<i>Klebsiella pneumoniae</i> CRE
3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R – меропенем, цеф/аза, азтреонам S – колистин	не выполнили	NDM, КРС	определялось	<i>Klebsiella pneumoniae</i> CRE
4	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R – меропенем, азтреонам S – цефтазидим/авибактам	OXA-48	КРС	-	<i>Klebsiella pneumoniae</i> CRE
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R – меропенем, цеф/аза, азтреонам S – колистин	NDM, КРС	NDM, OXA-48	-	-
6	<i>Escherichia coli</i>	S – меропенем, цеф/аза, азтреонам	не определялись	VIM	-	-
7	<i>Escherichia coli</i>	S – меропенем, амикацин, цеф/аза R – азтреонам	NDM, КРС	VIM	-	-
8	<i>Escherichia coli</i>	S – меропенем, амикацин, цеф/аза R – азтреонам	не определялись	NDM, КРС	определялось	<i>Klebsiella pneumoniae</i> CRE
9	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas monteilii</i>	R – меропенем, азтреонам S – цефтазидим/авибактам, колистин R – меропенем, азтреонам S – амикацин, колистин	КРС, OXA-48 – <i>Kl.pneumoniae</i> VIM, КРС, OXA-48 – <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NDM, КРС	определялось	-
10	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Raoultella ornithinolytica</i>	R – меропенем, азтреонам S – цефтазидим/авибактам, колистин	NDM, КРС	NDM, КРС	определялось	-
АБ – антибактериальная терапия, CRE - карбапенем-резистентные <i>Enterobacteriales</i>						

Рудакова Т.А., Быкова Т.А., Кожокарь П.В., Волков Н.П., Жоголев Д.К., Афанасьева К.С., Барабанщикова М.В., Цветков Н.Ю., Власова Ю.Ю., Морозова Е.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Первичная и вторичная несостоятельность трансплантата (ПНТ и ВНТ) остаются тяжелыми, жизнеугрожающими осложнениями аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Провести сравнительный анализ предтрансплантационных факторов с целью оценки их влияния на развитие ПНТ и ВНТ после алло-ТГСК.

Материалы и методы. Мы провели ретроспективный анализ 2423 последовательных пациентов: взрослых ($n = 1621$) и детей ($n = 802$), перенесших алло-ТГСК в период с 2002 по 2023 г., с медианой наблюдения 629 дней (диапазон 1 день — 21 год). Характеристика когорты представлена в таблице. ПНТ определялась как отсутствие достижения абсолютного числа нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ к 28-му дню после ТГСК при отсутствии рецидива основного злокачественного заболевания. ВНТ определялась как утрата донорского гемопоэза при отсутствии рецидива основного заболевания. Категориальные переменные между группами сравнивали с помощью критерия χ^2 , непрерывные переменные — с помощью U -критерия Манна — Уитни. Статистический анализ выполняли с использованием различия считали значимыми при $p < 0,05$. Общая выживаемость (ОВ) оценивалась с помощью метода Каплана — Мейера. Кумулятивная частота (КЧ) ВНТ рассчитывалась с учетом конкурирующих рисков (рецидив, смерть). Факторы риска развития ПНТ и ВНТ анализировались с помощью регрессии Кокса и регрессии Файна — Грея соответственно.

Результаты и обсуждение. Общая частота ПНТ составила 5,6% ($n = 135$), а 2-летняя КЧ ВНТ — 2,2%. В многофакторном анализе независимыми факторами, ассоциированными со сниженным риском ПНТ, были: диагноз острый лейкоз (OR = 0,37, 95% ДИ 0,19–0,70, $p =$

0,002), лимфопролиферативное заболевание / множественная миелома (OR=0,27, ДИ 0,09–0,77, $p = 0,015$) и солидные опухоли (OR = 0,17, ДИ 0,04–0,80, $p = 0,025$) по сравнению с апластической анемией; использование родственного совместимого донора (OR = 0,06, ДИ 0,03–0,14, $p < 0,001$), неродственного совместимого донора (OR = 0,24, ДИ 0,14–0,39, $p < 0,001$) или неродственного несовместимого донора (OR = 0,45, ДИ 0,25–0,81, $p = 0,008$) по сравнению с гаплоидентичным донором; использование стволовых клеток периферической крови (СКПК) против костного мозга (КМ) (OR = 0,35, ДИ 0,22–0,57, $p < 0,001$) (рис. 1). Пациенты с ПНТ были моложе (медиана 17 vs. 26 лет, $p < 0,001$). Двухлетняя ОВ составила 37% у пациентов с ПНТ vs. 78% у пациентов без ПНТ, $p < 0,001$. При ВНТ 2-летняя ОВ была 56% vs. 82% без ВНТ, $p = 0,10$. Анализ факторов риска для ВНТ показал, что наибольший риск ВНТ был связан с миелолипролиферативными заболеваниями (OR = 2,97; 95%ДИ 1,43–6,15; $p = 0,003$) и врожденными/незлокачественными заболеваниями (OR = 2,97; 95%ДИ 1,18–7,49; $p = 0,021$) по сравнению с лейкозами. Гаплоидентичная алло-ТГСК сопровождалась 2,5-кратным увеличением риска ВНТ относительно алло-ТГСК от HLA-идентичного родственного донора (OR = 2,48; 95%ДИ 1,06–5,80; $p = 0,036$) (рис. 2).

Закключение. Проведенный анализ показал повышенный риск ПНТ при гаплоидентичной алло-ТГСК и использовании КМ в качестве источника клеток, в то время как для ВНТ факторами риска были миелолипролиферативные и врожденные/незлокачественные заболевания и гаплоидентичный донор.

Таблица. Характеристика трансплантата

	N=2423
Временной период	
2002_2012	191 (7.88%)
2013_2023	2232 (92.1%)
Возраст пациента, медиана (диапазон), годы	26 [1 - 76]
Меньше 18 лет	802 (33%)
Больше 18 лет	1621 (67%)
Диагноз	
Апластическая анемия	130 (5.4%)
Врожденные или незлокачественные заболевания	115 (4.8%)
Острые лейкозы	1608 (66.4%)
Лимфопролиферативные заболевания или множественная миелома	198 (8.2%)
Миелиодиспластический синдром (МДС)	114 (4.7%)
Миелолипролиферативные заболевания	226 (9.3%)
Солидные опухоли	32 (1.3%)
Статус злокачественного заболевания	
Вне ремиссии	625 (29%)
Другое	1554 (71%)
Тип донора	
Гаплоидентичный	736 (30.4%)
Частично совместимый неродственный	347 (14.3%)
Совместимый родственный	478 (19.7%)
Совместимый неродственный	862 (35.6%)
Источник трансплантата	
Костный мозг	1151 (47.4%)
СКПК	1257 (52%)
Другое	15 (0.6%)
Пол пациента	
Женский	1048 (43.3%)
Мужской	1375 (56.7%)
Пол донора	
Женский	911 (37.7%)
Мужской	1506 (62.3%)
Донор → реципиент	
Женский → женский	424 (17.5%)
Женский → мужской	487 (20.2%)
Мужской → женский	622 (25.7%)
Мужской → мужской	883 (36.5%)
Несовместимость по ABO	
Смешанная	213 (8.97%)
Большая	521 (21.9%)
Совместимость	1077 (45.4%)
Малая	563 (23.7%)
Приживление трансплантата	
Смерть до +28 дня	88 (4%)
Рецидив до +28 дня	26 (1%)
Нет приживления	153 (6%)
Приживление	2156 (89%)
Время приживления, медиана (диапазон), дни	20.0 [6-51]

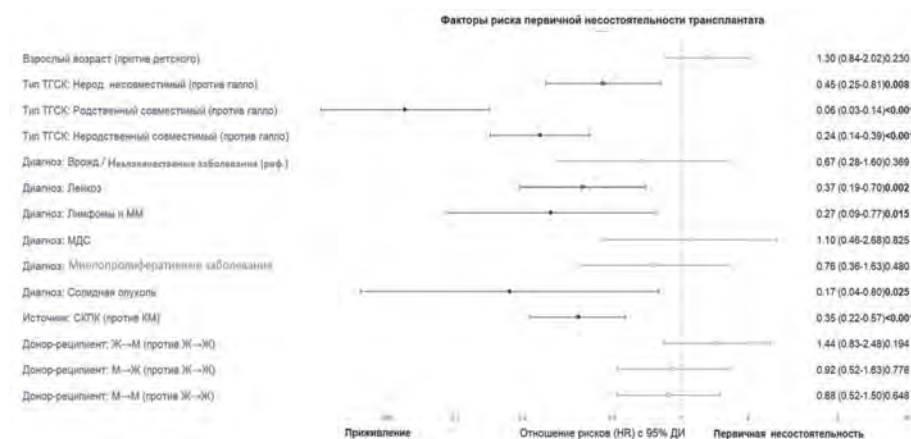


Рис. 1. Многофакторный анализ факторов риска первичной несостоятельности трансплантата алло-ГСК

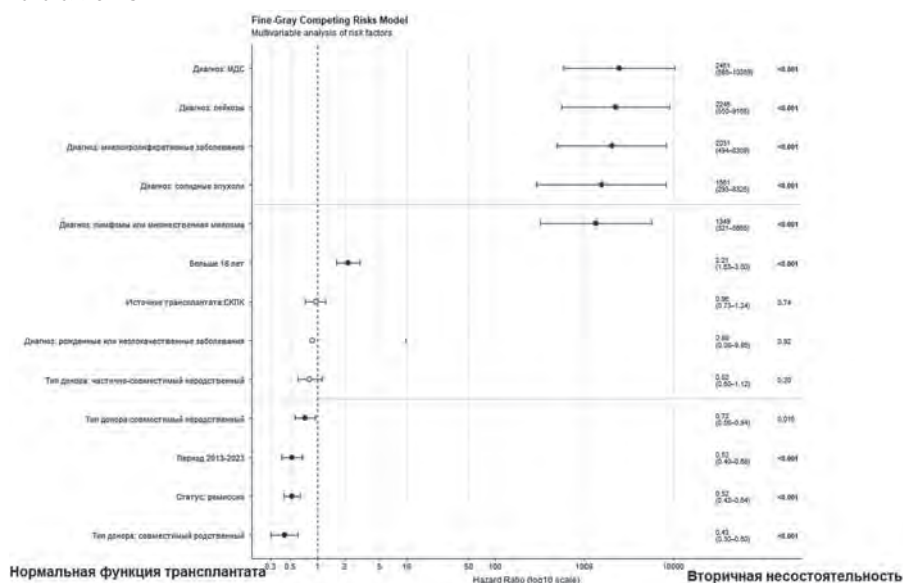


Рис. 2. Многофакторный анализ факторов риска вторичной несостоятельности трансплантата алло-ГСК

Садреева А.А.¹, Абдурашидова Р.Р.¹, Акежева К.А.¹, Звонков Е.Е.^{1,2}, Королева Д.А.^{1,2}, Алешина О.А.¹, Белкина Д.С.¹, Мангасарова Я.К.^{1,2}

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМфомЫ ПОСЛЕ CAR-T-ТЕРАПИИ: ОПЫТ ТЕРАПИИ СПАСЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЛОФИТАМАБА

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Прогноз при рефрактерности или рецидиве (Р/Р) В-клеточной неходжкинской лимфомы (В-НХЛ) после CAR-T-терапии крайне неблагоприятный с медианой общей выживаемости (ОВ) 5–8 месяцев. На сегодня стандартов терапии для этой группы пациентов нет.

Цель работы. Описать результаты терапии спасения у пациентов Р/Р В-НХЛ после CAR-T-терапии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 35 пациентов с агрессивными ($n = 27$) или индолентными ($n = 8$) В-НХЛ с Р/Р после CAR-T-терапии. Лечение проводилось в период с 2017 по 2025 год в клиниках Китая ($n = 14$), Белоруссии ($n = 6$) или России ($n = 15$). Все пациенты получили ранее от 2 до 6 линий терапии, медиана — 3 линии терапии. У 63% (22/35) применяли CD19-направленные CAR-T-клетки; у 37% (13/35) — комбинации CAR-T различной направленности (CD19 и CD20, CD22, CD79b, CD30). Всего 77% (27/35) пациентов

получили терапию спасения, остальные 33% (8/35) получили только паллиативную терапию из-за стремительной прогрессии и/или отсутствия терапевтических опций. После неудачи CAR-T проведение повторной химиотерапии у большинства пациентов было невозможно из-за выраженной цитопении и/или отсутствия потенциальной эффективности. Наиболее часто применялись иммунные и таргетные препараты в различных сочетаниях: ингибиторы иммунных контрольных точек (ниволумаб), ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб, акалабрутиниб), иммуномодуляторы (леналидомид), моноклональные антитела и антитело-конъюгаты (полатузумаб ведотин), биспецифические антитела (глофитамаб), а также повторная CAR-T-терапия другой направленности. Подробные схемы терапии и исходы для каждого пациента представлены на схеме (рис. 1).

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения 8 месяцев (0–96) после установленного Р/Р после CAR-T-терапии умерли от прогрессии 49% (17/35), полной ремиссии достигли 26% (9/35), стабилизации — 17% (6/35), еще 8% (3/35) на момент анализа живы, но в состоянии прогрессии. Медиана ОВ составила 14 месяцев (рис. 2). При этом среди тех, кто получал терапию спасения, как бессобытийная выживаемость (БСВ), так и ОВ были достоверно выше, чем в группе паллиативной терапии, $p < 0,05$ (рис. 3, 4). Среди пациентов, получивших терапию спасения, 22% (6/27) получили комбинированное лечение, включающее глофитамаб, остальные — монотерапию глофитамабом 22% (6/27) или другую терапию 56% (15/25). Статистически значимых различий в ОВ и БСВ между группами не выявлено, $p > 0,05$ (рис. 5), однако отмечалась тенденция к более длительному контролю заболевания при использовании комбинаций с глофитамабом. Необходимо дальнейшее наблюдение и расширение когорты для уточнения этих различий.

Заключение. Несмотря на крайне неблагоприятный прогноз при Р/Р В-НХЛ после CAR-T-терапии, проведение терапии спасения позволило достичь полной ремиссии у 26% процентов. Таким образом, неудача CAR-T-терапии

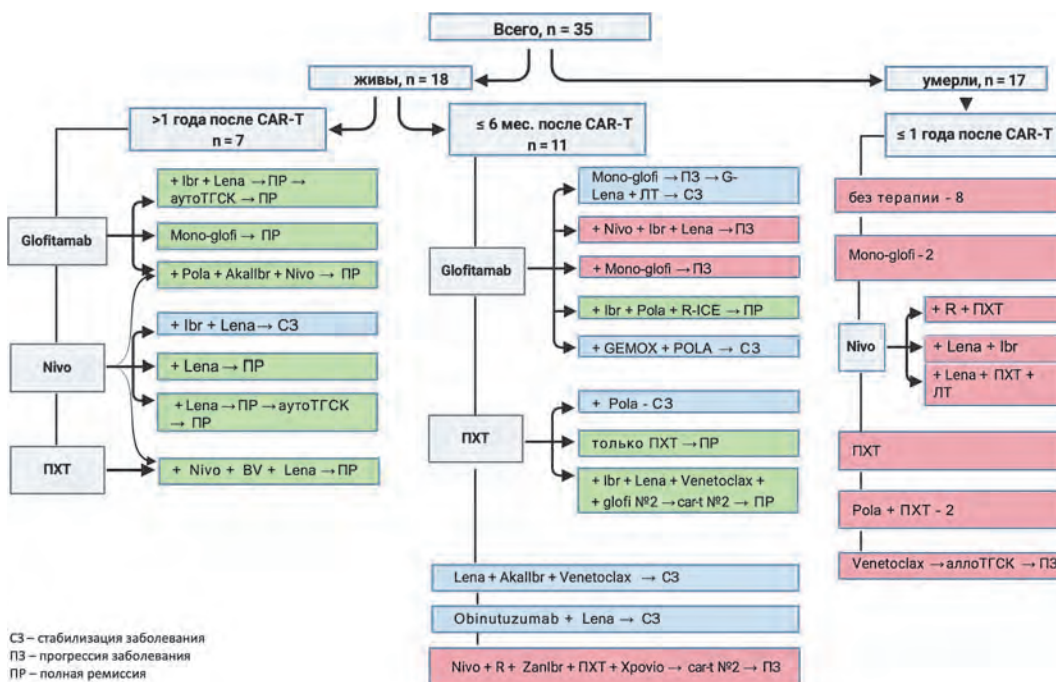


Рис. 1. Схемы терапии, примененные после неудачи CAR-T

Сокращения: Nivo – ниволумаб, Ibr – ибрутиниб, Lena – леналидомид, Pola – полатузумаб ведотин, Akalibr – акалабрутиниб, Zanibr – занубрутиниб, BV – брентуксимаб ведотин, ЛТ – лучевая терапия, ПХТ – полихимиотерапия

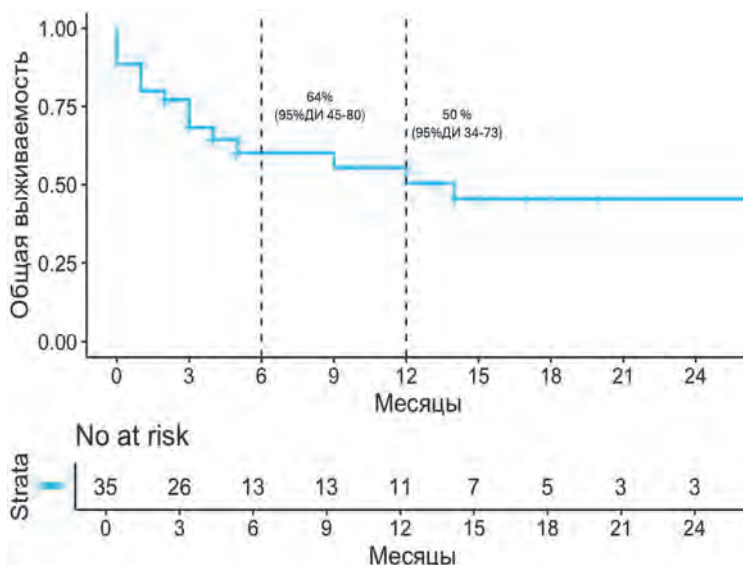


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов после неудачи CAR-T-терапии

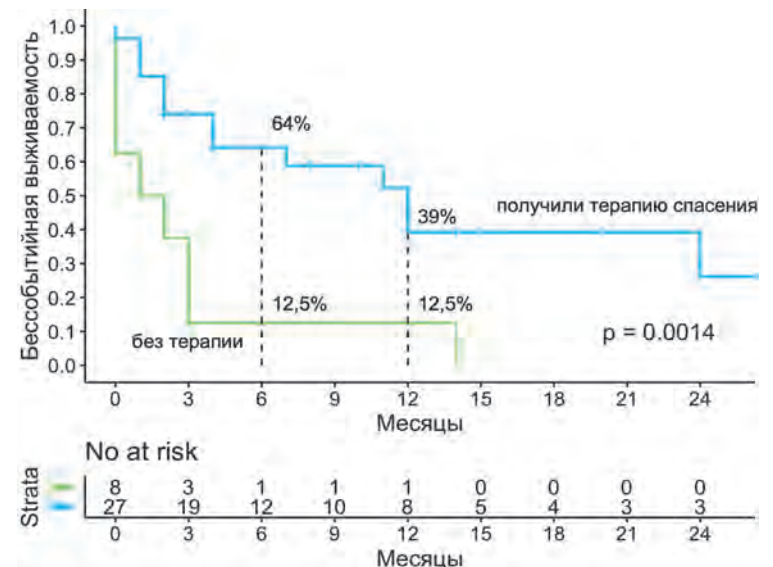


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость у пациентов с и без терапии спасения

не является конечной точкой лечения, а использование таргетных и иммунных препаратов, в том числе в комбинации с биспецифическими

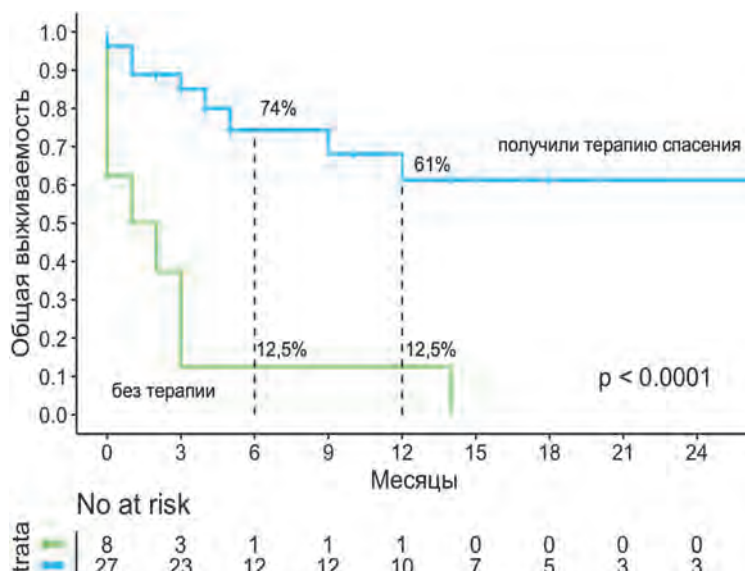


Рис. 4. Общая выживаемость у пациентов с и без терапии спасения

антителами, может рассматриваться как потенциально эффективная стратегия даже после неудачи CAR-T.

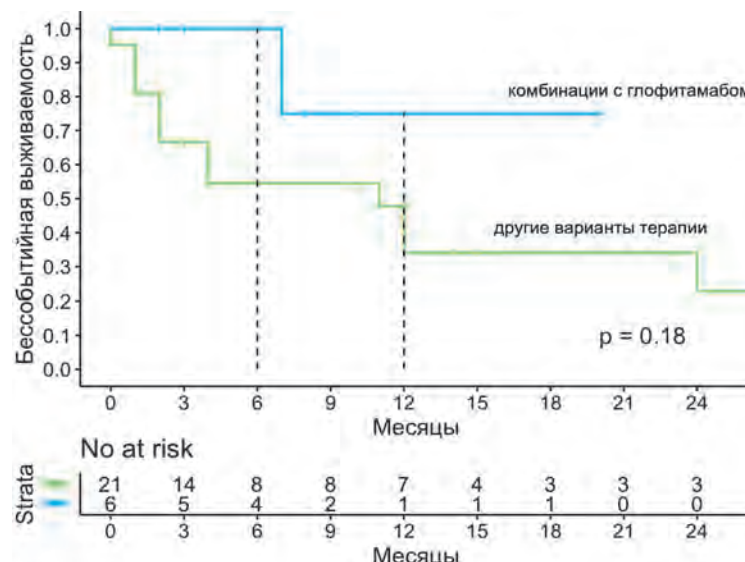


Рис. 5. Бессобытийная выживаемость у пациентов, получивших и не получивших комбинации с глופитамабом в качестве терапии спасения

Саруханян С.С.¹, Кузьмина Л.А.¹, Канунников М.М.¹, Покровская О.С.¹, Алешина О.А.¹, Горенкова Л.Г.¹, Котова Е.С.¹, Бурлакова Е.А.¹, Паровичникова Е.Н.^{1,2}

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК У ПАЦИЕНТОВ В-ОЛЛ ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ CAR-T-ТЕРАПИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Несмотря на существенный прогресс в терапии острых В-клеточных лимфобластных лейкозов (В-ОЛЛ), прогноз пациентов с рефрактерным течением или повторными рецидивами (Р/Р) остается неблагоприятным. Алло-ТГСК по-прежнему является наиболее эффективным методом консолидации у пациентов высокого риска, однако исходы трансплантации во многом определяются предтрансплантационным статусом. Применение CAR-T-терапии у взрослых больных позволяет индуцировать глубокие ремиссии и рассматривается как перспективный этап подготовки к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В этой связи актуально изучение течения посттрансплантационного периода у больных, получивших CAR-T-терапию перед алло-ТГСК.

Цель работы. Оценить клинические особенности посттрансплантационного периода у пациентов с Р/Р В-ОЛЛ, получивших CAR-T-терапию.

Материалы и методы. Проанализированы особенности посттрансплантационного периода у 10 взрослых пациентов, получивших CAR-T-терапию до алло-ТГСК. CAR-T-терапия была проведена 8 пациентам по поводу клинко-гематологического рецидива В-ОЛЛ и 2 пациентам — при сохранении МОБ-позитивности на фоне химиотерапии. У двух пациентов рецидивы В-ОЛЛ возникли после ранее выполненной алло-ТГСК. После CAR-T-терапии у всех пациентов был достигнут МОБ-негативный статус. Характеристика пациентов представлена в таблице.

Результаты и обсуждение. Приживление трансплантата было достигнуто у всех пациентов. Динамика восстановления показателей гемограммы представлена на рис. 1. Медианы восстановления тромбоцитов $>30 \times 10^9/\text{л}$ составили 14 дней, тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$ — 17,5 дня, лейкоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ — 21 день, нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ — 26 дней. Инфекционные осложнения в период агранулоцитоза развились у 2 пациентов: у 1 пациента отмечен эпизод фебрильной нейтропении, в 1 случае развилась плевропневмония с инфекцией кровотока с выделением гемокультур *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*. Острая РТПХ с поражением кожи I стадии, I степени развилась у 2 пациентов. У 1 пациента отмечена хроническая РТПХ умеренной степени тяжести с поражением кожи и печени.

Заключение. В небольшой когорте пациентов после алло-ТГСК с предшествующей CAR-T-терапией во всех случаях отмечено

приживление трансплантата и достаточно быстрое восстановление показателей гемограммы. Клинически значимая острая РТПХ не наблюдалась; зарегистрирован 1 случай хронической РТПХ умеренной степени, потребовавшей проведения иммуносупрессивной терапии. Инфекционные осложнения после трансплантации соответствовали таковым у пациентов, перенесших алло-ТГСК без предшествующей CAR-T-терапии. Полученные данные свидетельствуют о том, что проведение CAR-T-терапии до алло-ТГСК не ухудшает прогноз трансплантации.

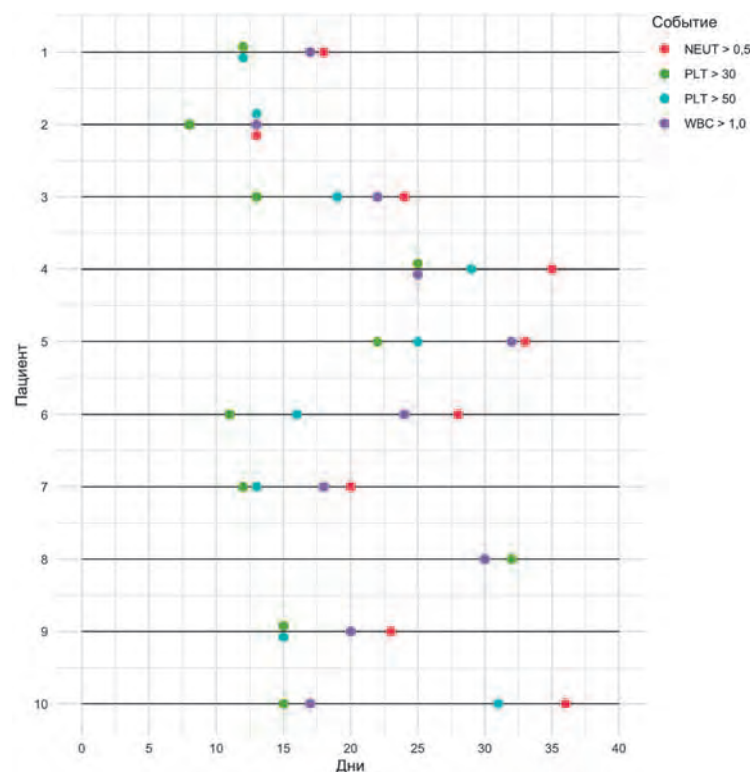


Рис. Динамика восстановления показателей гемограммы у пациентов с CAR-T-терапией в анамнезе, которым была выполнена алло-ТГСК

Таблица. Характеристика пациентов с диагнозом Р/Р В-ОЛЛ и CAR-T терапией в анамнезе, которым была выполнена алло-ТГСК

№	Пол/возраст пациента (лет)	Дней от введения CAR-T до алло-ТГСК	ТГСК, тип донора	Пол/возраст донора (лет)	РК	Источник трансплантата (доза клеток)
1	Ж, 35	85	Неродственный HLA-идентичный	М, 40	Flu180 + Bu6,4	5×10 ⁶ /кг
2	Ж, 38	75	Гаплоидентичный родственный	Ж, 58	Flu150 + Treo36	6×10 ⁶ /кг
3	М, 20	76	Неродственный HLA-идентичный	М, 29	Flu180 + Bu12	6×10 ⁶ /кг
4	М, 47	138	Неродственный частично совместимый	Ж, 27	Flu150 + Treo36	6×10 ⁶ /кг
5	Ж, 27	106	Гаплоидентичный родственный	Ж, 52	Flu180 + Bu8	6×10 ⁶ /кг
6	Ж, 33	67	Родственный HLA-идентичный донор (брат)	М, 22	Flu180 + Bu6,4	6,5×10 ⁶ /кг
7	М, 28	92	Неродственный HLA-идентичный	М, 35	Flu180 + Bu12	6×10 ⁶ /кг
8	М, 24	159	Неродственный HLA-идентичный	Ж, 21	Flu180 + Bu8	5,85×10 ⁶ /кг
9	Ж, 41	75	HLA-идентичный донор-брат	М, 43	Flu180 + Bu8	6×10 ⁶ /кг
10	Ж, 34	55	Гаплоидентичный родственный	Ж, 33	Flu180 + Bu8	6×10 ⁶ /кг

Соколова М.А.¹, Кохно А.В.^{1,2}, Треглазова С.А.¹, Февралева И.С.¹, Бидерман Б.В.¹, Судариков А.Б.¹

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И СПЕКТР МУТАЦИЙ ГЕНОВ EPOR, VHL, EPAS1 И EGLN1 У БОЛЬНЫХ С ЭРИТРОЦИТОЗАМИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. «Эритроцитоз» или «полицитемия» характеризуется высоким уровнем гемоглобина (> 165 г/л у мужчин и > 160 г/л у женщин) и/или гематокрита (> 0,49 у мужчин и > 0,48 у женщин). Эритроцитоз без обнаружения «драйверных» мутаций гена Jak2 охватывает крайне широкий спектр заболеваний: наследственный, приобретенный (вторичный) и неуточненный или «идиопатический». До сих пор этиологическая оценка эритроцитозов остается сложной задачей.

Цель работы. Оценка частоты и спектра мутаций генов EPOR, VHL, EPAS1, EGLN1 у больных эритроцитозами при помощи таргетного ВПС.

Материалы и методы. В исследование с 2012 по 2025 г. включено 130 больных с абсолютным эритроцитозом, наблюдавшихся в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ с 2012 по 2025 г. Согласно диагностическим критериям ВОЗ миелопролиферативные заболевания выявлены не были. Соматические мутации генов Jak2 (V617F и 12 экзона), CALR и MPL, полиморфизмы генов гемохроматоза (HFE): C282Y, S65C, H63D, исследовали с использованием ДНК, выделенной из крови, методами АС ПЦР в реальном времени, фрагментным анализом и секвенированием по Сэнгеру. Группу генов семейного эритроцитоза (8 экзон EPOR, VHL, EPAS1 9 и 12 экзоны EGLN1) исследовали с использованием высокопроизводительного секвенирования (ВПС).

Результаты и обсуждение. У 55 из 130 (42%) больных был установлен «вторичный» эритроцитоз (ВЭ). Причинами проявления эритроцитоза служили заболевания со стороны сердца, легких, почек, головного мозга; терапия анаболическими гормонами (34/55), а также наследственный HFE (21/55). Эритроцитоз без вышеперечисленных причин характеризовался как «идиопатический» (ИЭ)

у остальных 75 из 130 (58%) (табл. 1). При сравнении характеристик в обеих группах (ВЭ и ИЭ) больные были сопоставимы по возрасту и полу. Преобладали лица мужского пола n = 123 (95%). Медианы показателей Hb, HCT, эритроцитов и лейкоцитов не отличались между группами. Однако уровни эритропоэтина в группе ИЭ были значительно ниже по сравнению с больными из группы ВЭ (6,8 и 11,25, соответственно), но оставались в пределах референсных значений, что являлось одним из важных критерием для исключения истинной полицитемии. Генетические исследования, подтвердили наследственную полицитемию у 17 из 75 (23%) больных лишь в группе ИЭ (табл. 2). У 5 больных обнаружены мутации в гене VHL, ассоциированные с развитием чувашской полицитемии (ECYT2); у 3 — в гене EPAS1; у 6 больных мутации рецептора EPOR (ECYT1) и 3 случая в гене EGLN1. В группе ВЭ врожденных мутаций выявлено не было ни в одном из исследованных генов. Выявленные новые варианты мутаций генов EPAS1 и EGLN1 (с.А1646Т:р.Glu549Val и с.G1126Т:р.Val376Leu, соответственно) могут являться патогенными у больных с полицитемией, при подтверждении семейного анамнеза.

Закключение. У 23% больных в группе ИЭ были обнаружены мутации, ассоциированные с развитием семейных эритроцитозов типов ECYT1-4. Таким образом, для уточнения природы «идиопатических» эритроцитозов, в отсутствии драйверных мутаций миелопролиферативных неоплазий, необходимо проведение молекулярно-генетического тестирования методом ВПС на наследственные полицитемии.

Таблица 2. Врожденные мутации, выявленные в группе больных с ИЭ

Ген	Мутации	Число пациентов с мутациями	Примечание
VHL	rs28940298	1	
VHL	rs35460768	2	
VHL	rs140172229	2	
EPAS1	rs1847601605	1	
EPAS1	rs116510029	1	
EPAS1	NM_001430.5:c.A1646T:p.Glu549Val	1	Выявлена впервые
EPOR	rs62638745	2	
EPOR	rs200997864	3	
EPOR	rs199645071	1	
EGLN1	rs141850369	2	
EGLN1	NM_022051:exon3:c.G1126T:p.Val376Leu	1	Выявлена впервые

Таблица 1. Сравнение групп больных с эритроцитозами различного происхождения

Клинико-лабораторные параметры	Больные с ВЭ (n = 55)	Больные с ИЭ (n = 75)
Возраст	46 (19-75)	40 (19-70)
Пол (ж/м), n	1/54	6/69
Гемоглобин (Hb) (г/л) (118–152)	176 (140–216)	173 (149–200)
Эритроциты (×10 ⁹ /л) (4,0–5,2)	5,9 (4,7–7,0)	5,9 (5,0–8,8)
Гематокрит (HCT, %) (36–42)	55 (47–64)	52 (43–56)
Тромбоциты (×10 ⁹ /л) (164–369)	224 (156–362)	226 (141–438)
Лейкоциты (×10 ⁹ /л) (3,7–9,2)	7 (4,6–14)	6,7 (4,0–12,0)
Эритропоэтин (мМЕ/мл) (2,59–18,5)	11,25 (2,5–50)	6,8 (0,6–159)

Соловьев В.В.¹, Куневич Е.О.¹, Волошин С.В.¹, Раджабова А.М.², Успенская О.С.¹, Бекоев Р.Д.¹, Кувшинов А.Ю.², Карягина Е.В.³, Пенькова М.Г.¹, Айдемирова А.А.¹, Ружинская О.С.¹, Рябыкина О.Е.¹, Соколова Н.А.¹, Толстова С.В.¹, Алексеев С.М.¹

ИЗУЧЕНИЕ ИСХОДОВ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ: ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

¹ГБУЗ «ЛОКБ»; ²ФГБУ «РОСНИИГТ ФМБА России»; ³СПб ГБУЗ «ГБ № 15»

Введение. Недостаточная эффективность стандартной индукции при ОМЛ у молодых больных требует углубленного анализа молекулярного профиля и внедрения таргетной терапии.

Цель работы. Оценить влияние биологических маркеров на прогноз и выживаемость молодых пациентов, проанализировать

влияние FLT3-ингибиторов (iFLT3) на изменение исходов ОМЛ.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализировано 267 пациентов с ОМЛ младше 60 лет (медиана 48 лет), проходивших диагностику и лечение в ЛОКБ, СПбГБ № 15 и РосНИИГТ в период

с 2009 по 01.11.2025 г. Только 16 (6,0%) пациентам проведена индукционная терапия режимами низкой интенсивности отличными от «7+3» с или без iFLT3. Медиана наблюдения 17,5 мес. Данные анализировали в Jamovi v.2.4.8.0 и R v.4.2.2.

Результаты и обсуждение. При анализе ОВ выявлены значимо влияющие на прогноз ОМЛ цито- и молекулярно-генетические маркеры значения отношений рисков (HR) которых приведены далее: комплексный кариотип (КК) — 1,90 ($p = 0,011$), 11q23/KMT2A — 2,20 ($p = 0,025$), del(5q) — 3,22 ($p = 0,023$), del(17p) — 4,37 ($p = 0,002$), RUNX1::RUNX1T1 — 0,25 ($p = 0,059$), FLT3 — 1,62 ($p = 0,017$). Пациенты с КК (3, 4, 5 и более аномалий) имели одинаково неблагоприятные исходы независимо от числа выявленных нарушений ($p = 0,9329$). У молодых пациентов, получивших индукционную терапию низкой интенсивности, отмечены худшие показатели 2-летней ОВ — 16,1% против 57,5% ($p = 0,095$) и БСВ — 12,0% против 34,4% ($p = 0,043$). При сравнении исходов у больных ОМЛ, лечившихся

до 2022 г. и после, мы не наблюдали значимых различий в ОВ ($p = 0,88$) и ВБР ($p = 0,64$). Однако внедрение таргетных препаратов и совершенствование сопроводительной терапии позволило достичь более высокой годичной БСВ, составившей 56,1% против 38,6%, $p = 0,0072$. Включение с 2022 г. в терапию ОМЛ iFLT3 существенно улучшило исходы при наличии мутаций FLT3. До 2022 г. 2-летняя ОВ пациентов с мутацией FLT3 составляла 37,8%. Начиная с 2022 г. только 2 больных с мутацией FLT3 не получили iFLT3, ОВ у пациентов с FLT3 составила 93,3% против 48,6% у больных с аллелем дикого типа, $p = 0,039$. Достижение неопределяемого статуса МОБ (нМОБ) является значимым предиктором увеличения ОВ и снижения вероятности рецидива. 2-летние ОВ и ВБР в подгруппе нМОБ составили 93,8 и 50% (медиана 23,3 мес.) против 33,8% ($p = 0,013$) и 27,0% ($p = 0,018$) в группе МОБ+ соответственно. Алло-ТГСК выполнена у 23% (53 из 229 кандидатов) пациентов. Алло-ТГСК снижает риск смерти на 49%, HR = 0,57 (95% ДИ 0,33–0,96), $p = 0,035$. 2-летняя ОВ в подгруппе больных после алло-ТГСК составила 70,6% (95% ДИ 56,9–85,1), в подгруппе без алло-ТГСК — 55,4%, $p = 0,032$. Факторами, ассоциированными с ранней рефрактерностью по однофакторной логистической регрессии, являются: группа высокого риска ELN (2022) — ОШ = 5,52 ($p = 0,001$), КК — ОШ = 8,80 ($p = 0,001$), предшествующие МДС или МДС/МПН — ОШ = 3,44 ($p = 0,044$), del(5q) — ОШ = 9,27 ($p = 0,052$), del(7q) — ОШ = 9,21 ($p = 0,009$), мутация NPM1 — ОШ = 0,10 ($p = 0,030$).

Закключение. У молодых пациентов с ОМЛ неблагоприятными факторами прогноза являются КК, делеции 5q и 17p, мутации FLT3, тогда как достижение нМОБ и проведение алло-ТГСК значительно улучшают выживаемость. Внедрение iFLT3 в клиническую практику существенно повысило выживаемость при FLT3+ ОМЛ.

Таблица. Сравнительная характеристика больных с мутацией (Mut) гена FLT3 и вариантом дикого типа (WT) гена FLT3

Характеристика	FLT3 WT	FLT3 Mut	p
Возраст, лет	49	47	0,9797
Вторичный ОМЛ	10,20%	7,30%	0,4363
Высокий риск ELN (2022)	28,30%	19,80%	0,1289
Гиперлейкоцитоз	7,60%	22,10%	0,002
Комплексный кариотип	19,60%	7,80%	0,0132
t(8;21)(q22;q22.1)	9,20%	2,20%	0,0345
inv(16)(p13.1;q22)	8,00%	5,60%	0,4745
+8	7,30%	5,60%	0,602
del(17p)	4,00%	0,00%	0,0547
del(5q)	3,30%	0,00%	0,0801
del(7q)	6,00%	2,20%	0,1787
-7	6,00%	2,20%	0,1787
11q23/KMT2A	6,70%	3,30%	0,2694
RUNX1::RUNX1T1	13,30%	2,00%	0,0268
NPM1	12,60%	40,40%	<0,0001
CBFB::MYH11	12,90%	9,60%	0,5551
Гиперэкспрессия EVI1	9,60%	7,10%	0,7752
Частота полных ответов	75,90%	66,70%	0,1221
Частота рецидивов	26,90%	30,90%	0,5047
Алло-ТГСК	17,40%	27,40%	0,0646

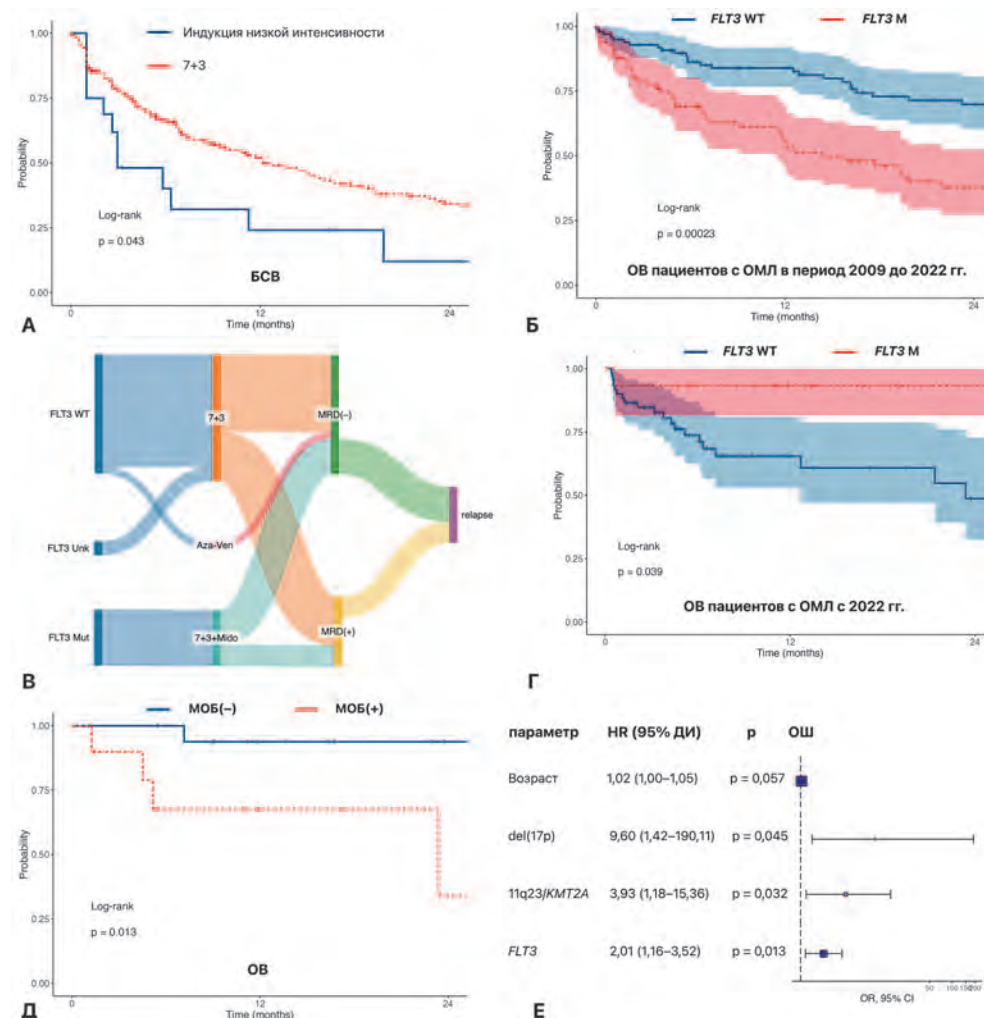


Рис. А: Бессобытийная выживаемость у пациентов с ОМЛ в зависимости от интенсивности индукционных режимов терапии. Б: Общая выживаемость больных ОМЛ за период 2009–2022 гг. в зависимости от мутационного статуса гена FLT3. В: Sankey-plot, определение МОБ у пациентов с ОМЛ в зависимости от мутационного статуса гена FLT3. Г: Общая выживаемость больных ОМЛ после 2022 г. в зависимости от мутационного статуса гена FLT3. Д: Значимость достижения МОБ-статуса у пациентов ОМЛ по результатам анализа общей выживаемости. Е: Факторы, ассоциированные с риском смерти, выявленные в многофакторной логистической регрессии

Соловьева М.В., Соловьев М.В., Якутик И.А., Бидерман Б.В., Никулина Е.Е., Обухова Т.Н., Чабаяева Ю.А., Куликов С.М., Судариков А.Б., Менделеева Л.П.

РЕДКИЕ МУТАЦИИ ГЕНОВ KRAS И NRAS КАК ПРИЗНАК МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ВЫСОКОГО РИСКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Роль жидкостной биопсии, в основе которой лежит анализ опухолевой ДНК, свободно циркулирующей в плазме крови (сДНК), при множественной миеломе (ММ) продолжает

исследоваться. Мутации в генах KRAS и NRAS обычно затрагивают кодоны 12, 13 и 61. Неклассические мутации этих генов являются редким и малоизученным явлением.

Цель работы. Сопоставить клинико-лабораторные параметры у больных ММ с классическими, неклассическими мутациями в генах *KRAS*, *NRAS* и пациентов без мутаций.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование с сентября 2021 по январь 2025 г. включено 103 пациента (47 мужчин и 56 женщин) с впервые диагностированной ММ в возрасте от 29 до 83 лет (медиана — 55 лет). Диагноз устанавливали в соответствии с критериями IMWG-2014. Проводили позитивную иммуномагнитную селекцию CD138⁺ клеток костного мозга с использованием моноклонального антитела к CD138 (STEMCELL Technologies, Canada) согласно протоколу производителя. При обнаружении методом FISH t(4;14), t(14;16), del17p13, амплификации 1q21 больного относили к группе высокого риска. Исследование мутаций в генах *KRAS*, *NRAS* проводили на геномной ДНК, выделенной из образцов CD138⁺ клеток костного мозга, у 81 пациента, дополнительно были исследованы образцы опухолевой сцДНК в плазме и у 4 больных проанализирована ДНК, выделенная из образцов плазмцитом. Мутационный статус генов *KRAS* и *NRAS* изучали методом высокопроизводительного секвенирования с подтверждением находок методом секвенирования по Сэнгеру. Для статистической обработки применяли критерий Фишера.

Результаты и обсуждение. Редкие мутации генов *KRAS* и *NRAS* достоверно чаще встречались в опухолевой сцДНК по сравнению с субстратом костного мозга ($p = 0,006$) и были выявлены в 13 случаях. Нами замечено, что наличие у пациентов неклассических мутаций генов *KRAS/NRAS* в какой-либо опухолевой локализации ассоциировано с различными факторами неблагоприятного прогноза. При сопоставлении клинико-лабораторных параметров в трех группах больных прослежена тенденция к более частому выявлению цитогенетических aberrаций высокого риска, плазматических клеток в гемограмме, экстрамедуллярных плазмцитом и рефрактерного течения заболевания в группе больных с неклассическими мутациями генов *KRAS/NRAS* (таблица). Так, цитогенетические aberrации высокого риска выявлены у 69% больных с редкими мутациями, 56% пациентов без мутаций и только у 35% больных с классическими мутациями генов *KRAS/NRAS* ($p = 0,0693$) (таблица).

Заключение. Жидкостная биопсия при ММ может применяться для поиска факторов неблагоприятного прогноза. Предположительно редкие мутации генов *KRAS* и *NRAS* могут рассматриваться как новый признак множественной миеломы высокого риска, что требует подтверждения на большей выборке больных.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ), проект № 25-25-20201.

Таблица. Сопоставление клинико-лабораторных параметров в 3 группах больных ММ

Параметры	Больные ММ в зависимости от наличия мутаций в генах <i>KRAS</i> / <i>NRAS</i> и затронутого локуса (n = 103)			p
	Классическая мутация, n = 31	Неклассическая мутация, n = 13	Без мутаций, n = 59	
Цитогенетические aberrации				0,0693
Высокого риска	11 (35%)	9 (69%)	33 (56%)	
Стандартного риска	20 (65%)	4 (31%)	26 (44%)	
Стадия по ISS				0,71
III	6 (19%)	3 (23%)	9 (15%)	
I или II	25 (81%)	10 (77%)	50 (85%)	
Плазм. клетки в крови				0,0647
Более 5%	0	2 (15%)	2 (3%)	
Менее 5%	31 (100%)	11 (85%)	57 (97%)	
Тип секреции парапротеина				0,24
D	2 (6%)	1 (8%)	1 (2%)	
G /A/ B-J	29 (94%)	12 (92%)	58 (98%)	
Плазмцитомы				0,37
Есть	19 (61%)	10 (77%)	32 (54%)	
Нет	12(39%)	3 (23%)	27 (46%)	
Экстрамедуллярные плазмцитомы				0,0442
Есть	2 (6%)	3 (23%)	2 (3%)	
Нет	29 (94%)	10 (77%)	57 (97%)	
Рефрактерное течение				0,0701
Есть	2 (6%)	2 (15%)	1 (2%)	
Нет	29 (94%)	11 (85%)	58 (98%)	

Суренков А.А.¹, Двирнык В.Н.¹, Куликов С.М.¹, Зозуля Н.И.^{1,2}

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЕННОЙ ГЕМОФИЛИЕЙ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Приобретенная гемофилия (ПГ) — это орфанное нарушение свертывания крови, возникающее в результате образования ингибирующих аутоантител к плазменному FVIII, что клинически проявляется в виде кровотечений различной локализации и интенсивности. В отечественной литературе представлены немногочисленные публикации, посвященные ПГ, которые в основном ограничиваются описанием отдельных клинических случаев заболевания. Поэтому было принято решение о создании на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России регистра больных ПГ, который бы позволил обобщить уже имеющиеся данные, а также предоставить уникальную возможность для изучения клинико-лабораторных характеристик пациентов в российской популяции.

Цель работы. Представить клинико-лабораторную характеристику пациентов с ПГ, включенных в регистр.

Материалы и методы. В период с 2008 по 2024 г. зарегистрировано 76 пациентов в возрасте от 21 до 87 лет (Me = 53 года) с верифицированным диагнозом ПГ: 17 (22%) мужчин и 59 (78%) женщин (соотношение 1:3,5). В регистр включались данные о демографических, анамнестических и клинических характеристиках больных, результатах лабораторного обследования и лечения.

Результаты и обсуждение. Анализ демографических данных демонстрировал бимодальное гендерно-возрастное распределение больных с пиками в двух группах. Первый пик — преимущественно женщины репродуктивного возраста от 21 до 40 лет (Me = 31 год). Второй — лица старшей возрастной группы от 61 до 80 лет (Me = 71 год). У 48 (63%) пациентов заболевание было ассоциировано с различными сопутствующими состояниями: у 20 (26,3%) — с беременностью

и родами, у 14 (18,4%) — с аутоиммунными заболеваниями, у 8 (10,5%) — со злокачественными новообразованиями, у 6 (7,8%) — с инфекционными заболеваниями. Клиническая картина ПГ характеризовалась преимущественно тяжелыми кровотечениями у 52 (68%) пациентов и легкими — у 24 (32%) соответственно. У 61 (80%) больного кровотечения не имели никаких предпосылок и появлялись спонтанно, в 15 (20%) случаях были провокационными — возникали в результате бытовых травм и инвазивных медицинских вмешательств. Геморрагический синдром у 69 (89%) пациентов был представлен гематомами мягких тканей, реже встречались экхимозы и петехии — у 16 (21%), маточные кровотечения — у 11 (15%), кровотечения из мочевыводящих путей — у 9 (12%), полости рта, десен и зева — у 9 (12%), гемартрозы — у 8 (11%), желудочно-кишечные кровотечения — у 7 (9%), носовые кровотечения — у 6 (8%), забрюшинные гематомы — у 5 (7%) пациентов. У 41 (54%) пациента сочеталось нескольких геморрагических проявлений. Согласно результатам лабораторного обследования АЧТВ определялось в диапазоне от 45 до 220 с (Me = 103,4 с), активность FVIII — от 0,1 до 18,1% (Me = 1,2%), титр ингибиторов FVIII — от 0,9 до 5240 БЕ (Me = 22 БЕ). Волчаночный антикоагулянт был подтвержден у 20 (31%) из 65 пациентов. Отмечалось увеличение концентрации фактора Виллебранда у 40 (69%) из 58 больных (Me = 177%).

Заключение. Представленные результаты позволяют определить основные категории пациентов, подверженных развитию заболевания, а также продемонстрировать важные клинические и лабораторные характеристики, патогномоничные для пациентов с ПГ.

Теляшов М.А.¹, Исинова Г.А.¹, Накостоев И.М.¹, Фидарова З.Т.^{1,2}, Гапонова Т.В.¹

ИММУНОСОРБЦИЯ КАК МЕТОД ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕФРАКТЕРНОСТИ К ТРАНСФУЗИЯМ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Рефрактерность к трансфузиям концентратов тромбоцитов (КТ) является серьезной проблемой у пациентов, нуждающихся в многократных переливаниях. Частота ее развития напрямую коррелирует с количеством предыдущих трансфузий и уровнем аллоиммунизации. При иммунном генезе рефрактерности с высоким титром антитромбоцитарных антител может применяться один из методов экстракорпоральная гемокоррекция — селективная иммуносорбция. Эта процедура основана на избирательном удалении иммуноглобулинов из плазмы крови.

Цель работы. Оценить эффективность селективной иммуносорбции для преодоления рефрактерности к трансфузиям КТ.

Материалы и методы. Описан случай пациента с диагнозом острый миелоидный лейкоз (неблагоприятный риск ELN 2022). В результате интенсивной терапии развилась глубокая тромбоцитопения с умеренными геморрагическими осложнениями и рефрактерностью к переливаниям КТ с посттрансфузионными осложнениями в виде фебрильных негемолитических реакций. Для преодоления

рефрактерности был применен курс селективной иммуносорбции (3 процедуры) на аппарате Spectra Optia (Terumo BCT) с использованием колонок «Иммуно-Адсопак» (ПОКАРД). Средний объем обрабатываемой плазмы за процедуру составил 3000 мл. Антикоагулянтная поддержка проводилась с помощью раствора АСД-А.

Результаты и обсуждение. После второй процедуры прекратились посттрансфузионные реакции. После третьей процедуры зафиксирован прирост тромбоцитов на следующий день после трансфузии (до 21 000/мкл) и регрессировал геморрагический синдром. Осложнений в ходе проведения иммуносорбции не отмечено.

Заключение. Применение селективной иммуносорбции продемонстрировало высокую эффективность и безопасность в преодолении аллоиммунной рефрактерности к КТ, позволив восстановить эффективность заместительной трансфузионной терапии и купировать геморрагические осложнения. Метод может рассматриваться как терапевтическая опция у пациентов с рефрактерностью, ассоциированной с наличием антитромбоцитарных антител.

Темлякова Ю.Р., Дудина Г.А., Бодунова Н.А., Матвеева Е.А., Биджиева М.Б., Абрамов И.С.

МИКРОБИОМНЫЙ КОМПАС: ОТ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ГЕМАТОЛОГИИ

ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ»

Введение. Развитие жизнеугрожающих инфекционных осложнений, таких как сепсис и нейтропенический энтероколит, у пациентов во время химиотерапии (ХТ) непредсказуемо с помощью стандартных методов.

Цель работы. Идентифицировать до начала химиотерапии специфические профили кишечного микробиома, ассоциированные с высоким риском инфекционных осложнений, для перехода к персонализированной превентивной стратегии ведения пациентов.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 40 первичных гематологических пациентов. В точках до ХТ (Т0), на 3-м курсе (Т1) и при завершении ХТ (Т2) проводили забор кала и крови. Методика исследования: полногеномное секвенирование, ИФА (фекальный кальпротектин, α -1-антитрипсин). Анализ: биоинформатическая обработка данных, оценка разнообразия, кластеризация.

Результаты и обсуждение. По данным исходного состояния микробиома (Т0) идентифицированы 4 ключевых паттерна, ассоциированных с высоким риском осложнений.

1. Риск граммотрицательной транслокации: доминирование *Enterobacteriaceae* (>30%) + редукция *Lachnospiraceae*.

2. Риск грамположительной бактериемии: массивная экспансия *Enterococcus/Streptococcus* spp.

3. Риск «микробного коллапса»: экстремально низкое альфа-разнообразие и монодоминирование (>50%) одного вида (напр., *Bacteroides* spp.).

4. СИБР-подобный паттерн: повышение доли оральных таксонов (*Veillonella*, *Granulicatella*).

Выявленные изменения в составе микробиома до начала курса ХТ коррелировали с уровнями маркеров воспаления и проницаемости кишечника. На их основе предложена «Карта микробного риска» для превентивной стратификации пациентов в клинической практике.

Заключение. Анализ микробиома до начала ХТ позволяет выделить пациентов с наихудшим прогнозом и заложить основу для проактивного управления рисками, переходя от эмпирической терапии к персонализированной профилактике.

Тихомирова П.А., Николаев И.Ю., Рогачева Ю.А., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Волкова А.Г., Спиридонова А.А., Попова М.О., Быкова Т.А., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.

АНАЛИЗ КТ-ПАТТЕРНОВ ИНВАЗИВНОГО МУКОРМИКОЗА ЛЕГКИХ И СРОКОВ ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Мукормикоз — агрессивная инфекция с молниеносным течением и высоким уровнем летальности, требующая не только ранней диагностики и незамедлительной антимикотической терапии, но и хирургического вмешательства. Ключевую роль в диагностике играет компьютерная томография (КТ), которая позволяет визуализировать характерные изменения и отслеживать динамику. Важной задачей является определить ответ и сроки оценки ответа на терапию.

Цель работы. Изучить рентгенологическую картину мукормикоза легких, ответ и сроки достижения ответа на терапию.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ КТ и медицинской документации 20 пациентов с легочным мукормикозом, находившихся на лечении в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, характеристика представлена в таблице. На основании критериев EORTC/MCG 2020 у 5 пациентов (25%) установлен диагноз доказанного мукормикоза, у 15 (75%) пациентов — вероятный мукормикоз. У 2 пациентов (10%) отмечалось сочетанное поражение легких

и околоносовых пазух, у 1 пациента (5%) — поражение легких и селезенки. Период наблюдения определялся с момента появления первых изменений легочной ткани на КТ до полного ответа или смерти,

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	Исследуемая группа, %, n = 20
Медиана возраста	42 (2–67)
Мужчины	75 (15)
Основной диагноз	
ОМЛ	40 (8)
ХМЛ	10 (2)
МДС	10 (2)
Другие	40 (8)
Пациенты после ТГСК	70 (14)
Тип трансплантации	
Алло-ТГСК	65 (13)
Ауто-ТГСК	5 (1)

медиана 66 дней (9–535 дней). На основании полученных данных и данных литературы было выделено 6 КТ-паттернов. Каждому пациенту проводились повторные КТ (суммарно 108 исследований) для оценки динамики изменений и ответа на терапию (согласно критериям EORTC/MCG 2008).

Результаты и обсуждение. У 14 пациентов (70%) на момент включения в исследование определялась нейтропения 4-й степени. Чаще всего при первой КТ наблюдали очаги/участки консолидации с симптомом «гало» (65% 13/20). При динамическом наблюдении отмечалось

уменьшение доли пациентов с нейтропенией 4-й степени (70%→0%), при статистическом анализе была выявлена зависимость между уровнем нейтрофилов и характером КТ-изменений: деструктивные изменения легочной ткани (центральный некроз и полости) встречались исключительно при абсолютном числе нейтрофилов >500 кл/мкл ($p = 0,021$ и $p = 0,001$ соответственно). Для того чтобы определить оптимальные сроки оценки ответа на антимикотическую терапию, включающую амфотерицин В или изавуконазол, были проанализированы данные 12 пациентов (60%) с полным ответом, среди них 8 пациентов (67%) — с хирургическим лечением, 4 пациента (33%) — без хирургического лечения, за день 0 приняли день начала терапии, полученные данные представлены в виде Sankey-диаграммы на рисунке. Исходя из полученных данных, первую оценку эффективности противогрибковой терапии можно проводить через 8 дней от ее начала. Медиана от начала терапии до полного ответа у пациентов с хирургическим лечением составила 34 дня (16–158), без хирургического лечения — 206 дней (71–230). Летальность в общей группе составила 60% (12/20), преобладающими причинами стали инфекционные осложнения (42%), рецидив основного заболевания (25%).

Заключение. Наиболее часто встречающимся изменением на первичной КТ является симптом «гало». Появление деструктивных изменений легочной ткани (некроз, полости) статистически значимо ($p < 0,05$) коррелирует с восстановлением количества нейтрофилов у пациентов. Первичную оценку эффективности терапии можно проводить через 8 дней от ее начала.

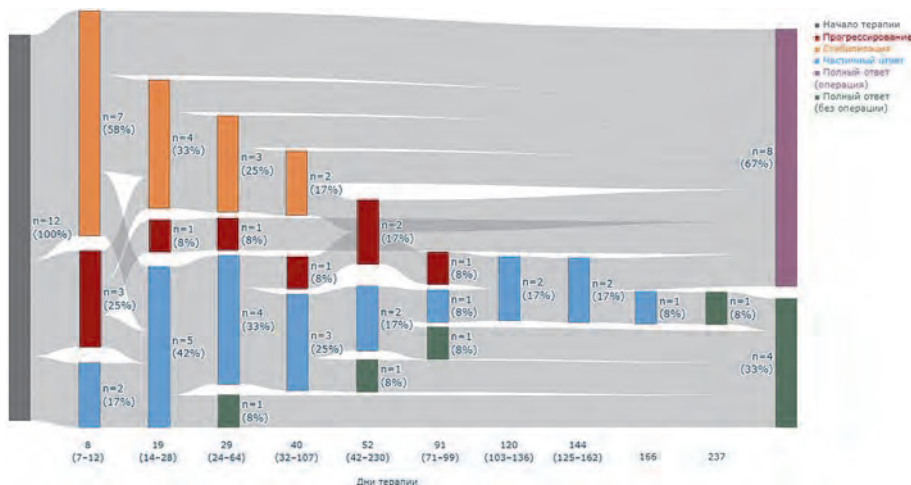


Рис. Sankey-диаграмма, показывающая динамику ответов на терапию у пациентов с полным ответом

Тумян Г.С.¹, Семёнова А.А.¹, Ермакова Ю.В.², Чупракова А.С.³, Чернова А.П.⁴, Фролова М.В.⁵, Михайлова Н.Б.⁶, Федорова Л.В.⁶, Сердюк О.Д.⁷, Самарина С.В.⁸, Николаева Н.В.⁹, Лысенко И.Б.⁹, Мухарлямова Л.Ф.¹⁰, Хусаинова Г.Н.¹⁰, Медведева Н.В.¹¹, Мангасарова Я.К.¹², Кувшинов А.Ю.¹³, Новицкий А.В.¹⁴, Карягина Е.В.¹⁴, Денисова В.В.¹⁵, Поспелова Т.И.¹⁶, Нечунаева И.Н.¹⁷, Дедюхина К.С.¹⁸, Габеева Н.Г.¹², Звонков Е.Е.¹², Воробьев А.Д.¹⁹, Самойлова О.С.¹⁹, Батухтина Ю.В.²⁰, Зуков Р.А.²⁰, Бабич Е.Н.²¹, Александрова Т.Н.²²

POLA-R-SHR В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ДИФFUЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ. ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; ²ФБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара; ³ФБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», Калининград; ⁴ФБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», Салехард; ⁵ФБУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», Вологда; ⁶НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. академ. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; ⁷ФБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ⁸ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров; ⁹ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ¹⁰ФГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала», Казань; ¹¹СПб ФБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург; ¹²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва; ¹³ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург; ¹⁴СПб ФБУЗ «Городская больница № 15», Санкт-Петербург; ¹⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), Новосибирск; ¹⁶ФБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск; ¹⁷ФБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск; ¹⁸ФГБУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», Чита; ¹⁹ФГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; ²⁰ФГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского», Красноярск; ²¹ФБУЗ ХМАО «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск; ²²ФГБУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 — Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева», Якутск

Введение. Полатузумаб ведотин зарегистрирован в РФ в 2022 году для терапии пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, с 2024 г. режим Pola-R-SHR внесен в клинические рекомендации для лечения таких пациентов. В настоящей работе представлены результаты первого агрегированного опыта применения полатузумаба ведотина у пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, ранее не получавших лечение, в нескольких медицинских центрах Российской Федерации.

Цель работы. Описать первый объединенный опыт применения режима Pola-R-SHR в первой линии терапии у пациентов с впервые диагностированной ДБКЛ в РФ и оценить его эффективность и безопасность в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включались пациенты с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, получившие режим с полатузумабом ведотином в первой линии терапии. Включено 63 пациента из 21 центра РФ. Медиана возраста 65 лет (от 23 до 82), мужчин — 63% (40/63). Распространенные III–IV стадии установлены у 58 (92%), статус по ECOG ≥ 2 — у 48 (76%), bulky disease $\geq 7,5$ см — у 35 (55,5%) пациента. Согласно международному прогностическому индексу (IPI) 55 (87%) пациентов входили в группу промежуточно высокого или высокого риска (3–5 баллов).

Результаты и обсуждение. На момент среза данных (ноябрь 2025 г.) медиана количества циклов терапии составила 6 (от 1 до 6 циклов терапии). У 76,2% (48/63) пациентов на момент окончания лечения ответ оценивался с помощью ПЭТ/КТ, из них у 81,3% (39/48) был зафиксирован полный метаболический ответ (DC1-3). После 3 циклов терапии полная ремиссия была достигнута у 61% (38/63). Из числа пациентов с частичным ответом после 3 курсов ($n = 22$), 63,6% (14/22) углубили ответ до полного после завершения терапии. Серьезные нежелательные явления развивались у 41,3% (26/63) и включали: нейтропению — 38% (24/63), периферическую нейропатию — 1,6% (1/63), тошноту — 19% (12/63), инфекции — 4,8% (3/63). Снижение дозоинтенсивности любого из препаратов отмечено у 9,5% (6/63) пациентов, только полатузумаба ведотина — у 4,8% (3/63) пациентов. На момент среза данных в живых были 55/63 (87,5%) пациента, 8 (12,7%) умерли (3 — вследствие прогрессирования основного заболевания, 2 — по причине НЯ, 3 — по иным причинам). При медиане наблюдения 20,7 месяца медианы общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) не достигнуты, 24-мес. ОВ составила 87,5%, 24-мес. ВБП — 84%.

Заключение. Первый объединенный опыт применения Pola-R-SHR в РФ показал высокую эффективность у пациентов с ДБКЛ

в первой линии терапии, большинство которых имели высокий риск прогрессирования (IP1 3–5). Профиль безопасности расценивается как благоприятный. Полученные результаты сопоставимы

с данными КИ и демонстрируют хорошую воспроизводимость нового метода лечения ДВКЛ в первой линии в реальной клинической практике.

Фастова Е.А.¹, Подрезов Н.П.¹, Мангасарова Я.К.^{1,2}, Звонков Е.Е.^{1,2}

РОЛЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ PD-1 ПОСЛЕ АУТО-ТГСК У БОЛЬНЫХ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С ВЫСОКИМ РИСКОМ РЕЦИДИВА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Стандарт лечения при рецидивирующем или рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), однако риск повторного рецидива, по данным Moskowitz С.Н., достигает 60%. Для улучшения эффективности ауто-ТГСК возможно проведение поддерживающей терапии новыми классами препаратов. Эффективность поддерживающей терапии брентуксимабом ведотином в настоящий момент хорошо изучена и доказана. Однако отсутствуют достоверные данные об эффективности поддерживающей терапии ингибиторами PD-1.

Цель работы. Оценить эффективность поддерживающей терапии ниволумабом после ауто-ТГСК у больных кЛХ высокого риска рецидива и прогрессирования.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включено 104 больных: мужчин 59 (56,7%), женщин 45 (43,3%), медиана возраста составила 32 (18–57) года. Диагноз кЛХ установлен в соответствии с клиническими рекомендациями. Всем больным для подтверждения р/р кЛХ проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследования и ПЭТ/КТ. Больным проводили 2 курса Nivo-BeGEV. Противоопухолевый ответ оценивали по данным ПЭТ/КТ после 2 курсов. При достижении частичного ответа проводили еще 2 курса Nivo-BeGEV, при полной ремиссии выполнялась ауто-ТГСК. Поддерживающая терапия ниволумабом 3 мг/кг или 40 мг

внутривенно капельно проводилась 1 раз в две недели в течение года. Анализ больных осуществлялся ретроспективно, в зависимости от полученного лечения: ауто-ТГСК с поддерживающей терапией ниволумабом и ауто-ТГСК без поддерживающей терапии. Все больные соответствовали критериям высокого риска рецидива и прогрессирования при наличии одного или нескольких факторов: первично рефрактерное течение, рецидив менее чем через 12 месяцев после завершения терапии первой линии, экстранодальное поражение при рецидиве. Оценивали общую выживаемость и БСВ методом Каплана — Мейера. Различия между группами определяли с помощью log-rank-теста.

Результаты и обсуждение. В группу ауто-ТГСК с поддерживающей терапией ниволумабом входили 57 (54,8%) больных, без поддерживающей терапии — 47 (45,2%). Медиана наблюдения составила 25,3 месяца, максимальный срок — 80,5 месяца. Исследуемые группы больных по протоколам лечения были сбалансированы по основным параметрам. Общая выживаемость составила в обеих группах — 100%. Трехлетняя БСВ в группе ауто-ТГСК с поддерживающей терапией ниволумабом составила 91,8% [95% ДИ 84,0–99,6%] по сравнению с 77,8% [95% ДИ 65,6–89,1%] в группе ауто-ТГСК без поддерживающей терапии ($p = 0,047$). Из 4 зарегистрированных событий в группе ауто-ТГСК с поддерживающей терапией в 2 случаях рецидив развился во время проведения поддерживающей терапии, а в 2 — в течение 3 месяцев после ее завершения. В группе ауто-ТГСК из 10 зарегистрированных событий 7 (70%) приходились на ранний рецидив, из них 2 (28,6%) — до 6 месяцев, а 5 (71,4%) — от 6 до 12 месяцев.

Заключение. У больных с р/р течением кЛХ, относящихся к группе высокого риска рецидива и прогрессирования, проведение поддерживающей терапии ниволумабом после ауто-ТГСК сопровождалось достоверным снижением развития рецидива заболевания ($p = 0,047$).

Таблица. Характеристика больных в в р/р кЛХ ($n = 104$)

Параметр	Ауто-ТГСК + поддерживающая терапия	Ауто-ТГСК без поддерживающей терапии
Количество, n (%)	57 (54,8)	47 (45,2)
Мужчины, n (%)	35 (61,4)	24 (51,1)
Женщины, n (%)	22 (38,6)	23 (48,9)
Медиана (диапазон) возраста, лет	33 (19–56)	31 (18–57)
В-симптомы до Nivo-BeGEV, n (%)	14 (24,6)	10 (21,3)
I–II Стадия по Ann-Arbor, n (%)	15 (26,3)	12 (25,5)
II X, III, IV по Ann-Arbor, n (%)	42 (73,7)	35 (74,4)
Два и более рецидива до Nivo-BeGEV, n (%)	7 (12,3)	9 (19,1)
Поражение костного мозга, n (%)	6 (10,5)	3 (6,4)
Количество факторов риска = 1, n (%)	36 (63,2)	30 (63,8)
Количество факторов риска > 1, n (%)	21 (36,8)	17 (36,2)
Лучевая терапия перед Nivo-BeGEV, n (%)	15 (26,3)	15 (31,9)

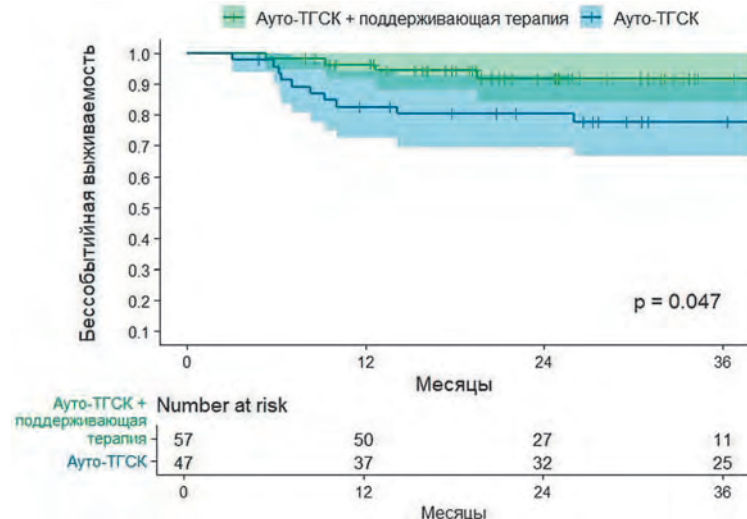


Рис. БСВ у больных с р/р течением кЛХ с высоким риском рецидива и прогрессирования после ауто-ТГСК с и без поддерживающей терапией ниволумабом

Федорова Л.В.¹, Михайлова Н.М.¹, Лепик К.В.¹, Маркелов В.В.¹, Чекалов А.М.¹, Смыкова О.В.¹, Тумян Г.С.², Семенова А.А.², Аракелян А.В.², Бутаев Л.Ф.³, Олейник Ю.А.³, Птушкин В.В.³, Мангасарова Я.К.⁴, Магомедова А.У.⁴, Гительзон Е.С.⁴, Габеева Н.Г.⁴, Королева Д.А.^{4,23}, Смольянинова А.К.⁴, Звонков Е.Е.^{4,23}, Осипов Ю.С.⁵, Степанова Н.В.⁵, Криницына Т.В.⁵, Подманкова Ю.И.⁵, Хусаинова Г.Н.⁶, Мухарлямова Л.Ф.⁶, Смирнова О.Р.⁶, Ишматова И.В.⁷, Зверькова А.А.⁷, Елхова С.С.⁷, Волченков С.А.⁷, Зюзгин И.С.⁷, Иванова Д.Д.⁸, Барях Е.А.⁸, Мисюрин Е.Н.⁹, Зейналова П.А.¹⁰, Аббасбейли Ф.М.¹⁰, Тимофеева О.Л.¹⁰, Рябухина Ю.Е.¹⁰, Ульянова М.А.¹¹, Басманова В.В.¹¹, Цыганок Т.Н.¹², Кимайкина В.Ю.¹², Самарина С.В.¹³, Зубкова Е.В.¹⁴, Ованесян С.В.¹⁴, Исакова А.И.¹⁵, Кувшинов А.Ю.¹⁶, Кузьева А.А.¹⁶, Исаева Г.К.¹⁷, Андриевских М.И.¹⁷, Аржанухина О.Ю.¹⁸, Шелехова Т.В.¹⁸, Морозова И.В.¹⁸, Макаровская П.В.¹⁹, Самойлова О.С.¹⁹, Васильева И.В.²⁰, Терехова А.Ю.²¹, Фалалеева Н.А.²¹, Шуваев В.А.²¹, Власова С.В.⁹, Лапин В.А.⁹, Бахтина В.И.²², Кулагин А.Д.¹

РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИСПЕЦИФИЧЕСКОГО CD20/CD3 АНТИТЕЛА ГЛОФИТАМАБА У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ В РАМКАХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

¹ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ³ГБУЗ «ММНЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»; ⁴ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ⁵ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; ⁶ГБУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала» МЗ РТ; ⁷ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ⁸ГБУЗ «МКНИЦ Больница № 52 ДЗМ»; ⁹ГБУЗ ЯО «ОИКБ»; ¹⁰ООО «ЭМАС клиник Лапино»; ¹¹ГБУЗ «ЛОКБ»; ¹²ГБУЗ «Сахобликлбольница»; ¹³ФГБУН «КНИИГИПК ФМБА России»; ¹⁴ГБУЗ «ИО ООД»; ¹⁵ГБУЗ «РКОД» Минздрава РБ; ¹⁶ФГБУ «РОСНИИГТ ФМБА России»; ¹⁷ГБУЗ «ЧОКЦО И ЯМ»; ¹⁸ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; ¹⁹ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»; ²⁰ГБУЗ СО «ЦГБ № 7»; ²¹МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; ²²ГБУЗ «ККБ»; ²³ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Глофитаб (Глофи) продемонстрировал высокую эффективность и приемлемый профиль токсичности у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением (р/р) В-клеточных лимфом в рамках клинических исследований. Однако данные реальной клинической практики остаются ограниченными, в особенности в контексте других методов иммунотерапии и последовательности их применения.

Цель работы. Проанализировать результаты терапии глофитабом у пациентов с р/р В-клеточными лимфомами в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Многоцентровое ретроспективное исследование включило 160 пациентов с р/р В-клеточными лимфомами, получивших терапию Глофи в рамках SUP-программы или рутинной клинической практики в 22 российских центрах. Проанализированы частота общего (ОО) и полного ответов (ПО), общая (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ), частота нежелательных явлений (НЯ), а также значение клинических факторов на достижение ПО и длительность БПВ.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	n=160
Медиана возраста (диапазон)	51 (19-83)
Мужчины/женщины, n (%)	78/82 (49/51)
Диагноз, n (%):	
Диффузная В-крупноклеточная лимфома, включая трансформированные формы	92 (57)
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности	18 (11)
Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома	21 (13)
Фолликулярная крупноклеточная В-клеточная лимфома	11 (7)
Другие варианты	18 (11)
Медиана линий предшествующей терапии (диапазон)	3 (3-9)
Первично рефрактерное течение заболевания или ранний рецидив, n (%)	130 (81)
Bulky заболевание (>7.5 см)	70 (44)
Аутологичная трансплантация гемопоэтических клеток в анамнезе, n (%)	25 (16)

Результаты и обсуждение. Характеристика пациентов представлена в таблице. Медиана возраста — 51 (19–83), соотношение мужчины/женщины — 78/82 (49/51%). Медиана линий предшествующей терапии до Глофи — 3 (3–9). ОО (158/160) был достигнут у 58% пациентов (n = 92), включая ПО у 44% и частичный ответ у 14%. Медиана наблюдения — 9 мес. (1–54). Медиана БПВ — 5,8 мес. (95% ДИ: 3,8–10,5), 1-л БПВ 39,5% (95% ДИ: 32,4–48,3); медиана ОВ — 17,9 мес. (95%ДИ: 12,4–НД), 1-л ОВ 58,7% (95%ДИ: 51–67,5). Медиана ОВ и БПВ в группе ПО не была достигнута; с медианой наблюдения 15 мес. (3–54), 1-л БПВ и ОВ составили 78% (95%ДИ: 68,3–89,0) и 89,1% (95%ДИ: 81,8–97,1) соответственно. Недавнее применение бендамустина (≤3 мес.) было ассоциировано с более низкой частотой ПО (ОШ 0,32, 95% CI 0,14–0,68, p = 0,004) и продолжительностью БПВ (1,66, 95% CI: 1,09–2,52, p = 0,02). Другими факторами риска являлись: ECOG PS >1 (ПО: 0,39, 95% CI: 0,19–0,78, p = 0,009; БПВ: ОР 2,20, 95% CI: 1,47–3,31, p = 0,0001), В симптомы (ПО: ОШ 0,36, 95% CI: 0,15–0,77, p = 0,012; БПВ: ОР 1,75, 95% CI: 1,19–2,57, p = 0,004), и Bulky заболевание >7,5 см (ПО: ОШ 0,42, 95% CI: 0,21–0,83, p = 0,013; БПВ: ОР 1,68, 95% CI: 1,16–2,43, p = 0,006). Любые НЯ наблюдались у 139 пациентов (87%), включая ≥3 ст. у 62 (39%). Синдром выброса цитокинов зафиксирован у 68 пациентов (43%), включая 3 ст. у 3 (2%), флге-синдром развился у 32 пациентов (20%), в том числе ≥3 ст. у 4 (3%). Не отмечен ни один случай ICANS. Инфекционные НЯ зафиксированы у 71 больных (44%), включая ≥3 ст. у 20 (13%); 5 ст. COVID-19, n = 10, 6%).

Заключение. Глофитаб демонстрирует высокую эффективность у пациентов с рефрактерными В-клеточными лимфомами в условиях реальной клинической практики. В то же время ряд клинических факторов (ECOG, В-симптомы, массивное опухолевое поражение и недавнее применение бендамустина) ассоциировались с более неблагоприятными исходами терапии.

Фефелова Е.И., Чистяков Д.С., Иванова Н.О., Ненашева Т.А., Сердюк Я.В., Боголюбова А.В.

РАННЯЯ РАЗРАБОТКА АНТИ-ВСМА CAR-T-КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Анти-ВСМА CAR-T-клеточная терапия успешно рекомендовала себя при рецидивах/рефрактерных формах множественной миеломы. В то же время структурное разнообразие одобренных для клинического применения анти-ВСМА CAR-T-препаратов невелико: вариативным элементом является только антигенсвязывающий домен. Тем не менее оптимизация костимуляторного и трансмембранного (ТМ) доменов, а также структурных элементов для прицельной деплеции клеток при помощи доступных терапевтических антител является перспективной стратегией разработки эффективных и безопасных CAR-T-продуктов.

Цель работы. Оптимизация архитектуры CAR-конструкта, нацеленного на антиген ВСМА, для разработки эффективного CAR-T-клеточного продукта.

Материалы и методы. Методами генной инженерии создан пул из 12 конструктов CAR второго поколения, нацеленных на антиген ВСМА, различающихся трансмембранным доменом, а также наличием медитопов к терапевтическому антителу цетуксимаб. Для дальнейшего анализа клеточных продуктов была получена клеточная линия Jurkat Е6.1, экспрессирующая трансгенный ВСМА (tBCMA-Jurkat). Уровень активации оценивали с использованием репортерной линии клеток Jurkat-TPR, трансдуцированной лентивирусным вектором третьего поколения, несущим конструкт CAR, в присутствии клеток-мишеней tBCMA-Jurkat. CAR-T-клеточные продукты были получены путем лентивирусной трансдукции согласно стандартному протоколу. Серия функциональных тестов для анализа потенциальности CAR-T-клеточных продуктов включала в себя оценку уровня

экспансии и трансдукции в процессе производства, цитотоксическую и пролиферативную активность при сокультивации с клетками-мишенями tBCMA-Jurkat, анализ иммунофенотипа и экспрессии маркеров истощения (PD-1, TIM3, LAG3), а также уровня продукции IFN- γ . Кроме того, была проведена оценка деплеции CAR+ популяции при сокультивации с NK-клетками в присутствии цетуксимаба.

Результаты и обсуждение. В результате серии экспериментов были отобраны два конструкта CAR с различными трансмембранными доменами, содержащие медитопы цетуксимаба. Полученные CAR-T-клеточные продукты обладали выраженной цитотоксической активностью в отношении клеток-мишеней tBCMA-Jurkat и демонстрировали сопоставимый уровень трансдукции и экспансии

с контрольным «классическим» вариантом. Разница в продукции IFN- γ была донор-специфична и не зависела от CAR конструкта. CAR-T-клеточные продукты эффективно подвергались деплеции NK-клетками в присутствии субтерапевтических доз цетуксимаба.

Закключение. Разработанные CAR-T-клеточные продукты, несущие CAR с альтернативными трансмембранными доменами, обладают схожими функциональными характеристиками по сравнению с «классическим» анти-BCMA CAR-T *in vitro*, а также могут эффективно деплетироваться в присутствии цетуксимаба, что особенно важно в случае развития серьезных нежелательных явлений у пациента, таких как синдром выброса цитокинов, или возникновения CAR-положительных вторичных опухолей.

Флоринский Д.Б., Жарков П.А.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРИОПЕРАТИВНОЙ ПРОДЛЕННОЙ ИНФУЗИИ КОНЦЕНТРАТА ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ VIII И IX У ДЕТЕЙ С ГЕМОФИЛИЕЙ А И В

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Продленная инфузия концентрата фактора позволяет добиться стабильной активности дефицитного фактора на протяжении длительного времени и выглядит привлекательной альтернативой болюсным введениям концентрата в рамках периоперативной профилактики.

Цель работы. Оценка фармакокинетических параметров при использовании продленной инфузии концентратов фактора VIII или IX у детей с течением гемофилии А (ГА) и В (ГВ) в периоперационном периоде в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации детей с ГА и ГВ, получавших хирургическое лечение на фоне продленной инфузии концентрата фактора VIII или IX в условиях НМИЦ ДГОИ им. Рогачева с 2015 по 2024 год. Оценивались следующие фармакокинетические параметры: активность фактора VIII и IX до момента введения концентрата, через 30 минут от момента введения концентрата и начала операции, также каждые 24 часа от момента проведения оперативного вмешательства до окончания инфузии, исследовался параметр тромбозластограммы, параметр АЧТВ. Проведена оценка геморрагических проявлений, наличия ингибитора к фактору и тромбозов в раннем послеоперационном периоде.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 5 пациентов с ГА и 2 пациента с ГВ (таблица). Медиана возраста на момент проведения оперативного вмешательства составила 14 лет (разброс от 1 до 17 лет). Все пациенты перед оперативным вмешательством получили болюсную инфузию в дозе от 1000 до 5000 МЕ с дальнейшим переходом на продленную инфузию фактора в медианной дозе 5 Ед/кг/час (разброс от 3,5 до 9 Ед/кг/час). У всех пациентов отмечались устойчивые параметры фармакокинетики, активность дефицитного фактора была в ожидаемом диапазоне (рисунок). Ни у одного пациента оперативное вмешательство не осложнилось кровотечением или тромбозом.

Закключение. В реальной клинической практике при применении продленной инфузии концентрата фактора VIII или IX в дозе 3,5–9 МЕ/кг/час достигнуты стабильные параметры фармакокинетики, позволяющие использовать его у детей при планировании периоперационной профилактики.

Таблица. Характеристика пациентов

Пациент	Активность дефицитного фактора до введения, %	Активность фактора через 30 мин. после болюса, %	Активность фактора 24 часа, %	Активность фактора через 48 часов, %	Активность фактора через 72 часа, %	Активность фактора через 96 часов, %	Активность фактора на момент отключения от инфузии, %
Вид гемофилии		+ АЧТВ, с	++ АЧТВ, с	+ АЧТВ, с	+ АЧТВ, с	+ АЧТВ, с	
1 (ГА)	1,5	198 (26,7) с	98 (31,9) с	88 (35) с			52
2 (ГВ)	4,5	112 (31,9) с	103 (28,3) с	103 (26,7) с	90 (29,4) с	95 (28,4) с	100
3 (ГА)	3,5	181 (28) с	119 (31,5) с	91 (32,4) с	81 (32,2) с	92 (31,3) с	86
4 (ГА)	0,6	- (30,7) с	97,5 (33,1) с	100 (31,9) с	87 (34,1) с	76 (35,9) с	101
5 (ГА)	0,8	120 (32,9) с	104 (33) с	94 (33,4) с	116 (34,2) с	77 (36,1) с	82
6 (ГА)	0,6	137 (31) с	88 (32) с	71 (32,3) с	67 (37) с	77 (36) с	63
7 (ГВ)	4,3	90	130	60	63	74	43

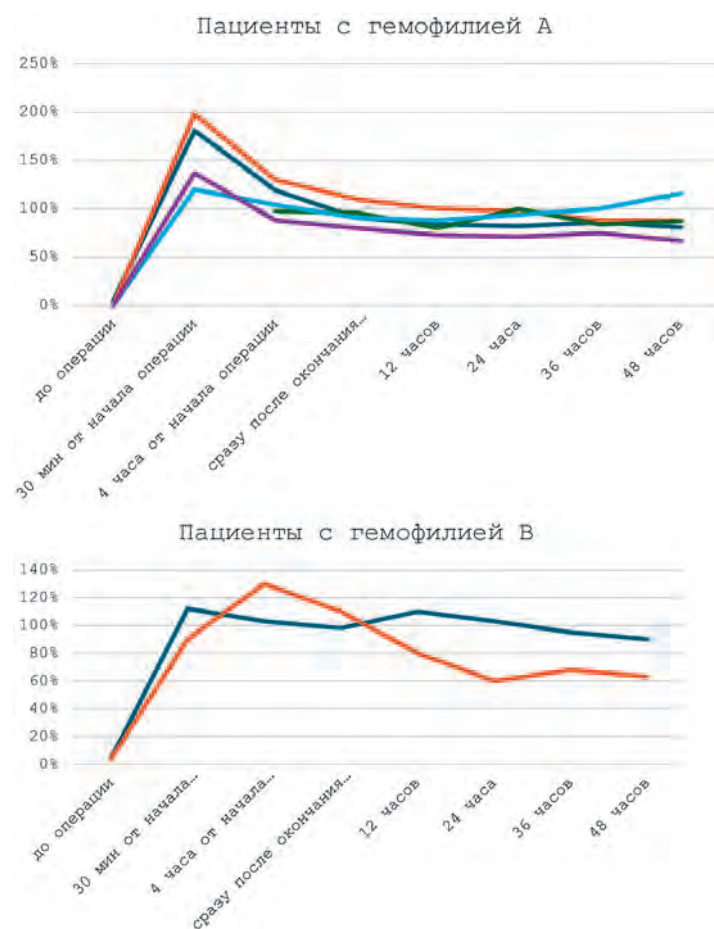


Рис. Пациенты с гемофилией А и В, фармакокинетические параметры

Хамитов Р.Г.¹, Тураева Р.Р.², Жибурт Е.Б.³

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹Республиканская станция переливания крови; ²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан»; ³Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова

Введение. Модернизация отчетности о переливании крови трансформировала смешанный учет компонентов крови и кровезаместителей так, что с 2016 года появилась возможность оценить особенности производственной трансфузиологии не только в субъектах РФ, но и ее клинического звена.

Цель работы. Определить показатели переливания крови и работы врачей трансфузиологов в 2024 г. в сравнении с аналогичными показателями 2023 г. Оценить динамику степени гетерогенности клинической деятельности службы крови субъектов Российской Федерации.

Материалы и методы. Изучены данные об общей заболеваемости, переливании крови и количестве врачей, в том числе трансфузиологов, в субъектах РФ в 2024 г.

Для выполнения поставленной цели исследованы показатели:

- обеспеченность трансфузиологами;
- количество реципиентов и переливаний крови на 1 трансфузиолога;
- доля трансфузиологов среди врачей;
- количество переливаний и объем переливания крови 1 пациенту;
- объем 1 переливания крови;
- доля реципиентов крови среди населения.

Для оценки гетерогенности переливания крови в субъектах РФ был использован децильный коэффициент — соотношение совокупных показателей 10% регионов с максимальными результатами и аналогичных показателей 10% регионов с минимальными результатами. В сравниваемые группы включили по 10 регионов. Результа-

ты оценили методами описательной и дискриминантной статистики при уровне значимости менее 0,05.

Результаты и обсуждение. В 2024 году переливание крови и ее компонентов получили 1 380 628 человек (0,94% населения). Им выполнено 3,8 млн переливаний крови и ее компонентов в суммарном объеме более 1 млн литров. Среди 557 918 врачей России в 2024 году трудились 2171 врач-трансфузиолог (0,39%). Количество трансфузионных реакций в России в 2024 году увеличилось на 68% ($p < 0,04$). О трансфузионных реакциях в 2023 и 2024 гг. сообщили 12 и 13 регионов, в которых выполнено 32,7 и 34,3% трансфузий соответственно. Ежегодно о реакциях сообщают 7 регионов. Частота трансфузий на 1 реакцию в сообщивших регионах составила 18 065 в 2023 году и 11 283 в 2024 году ($p > 0,05$). В исследуемый период оставался неопределенным термин «переливание». Логично было заменить его на «доза», поскольку несколько доз могут быть перелиты одновременно. Также целесообразно анализировать переливания не только всех, но и отдельных компонентов крови. Суммирование строк таблицы 3200 приводит к завышению количества реципиентов на 25–30%.

Заключение. При формировании национальной статистической отчетности о переливании крови следует учесть необходимость раздельного учета переливания донорских эритроцитов, тромбоцитов, плазмы и аутогемотрансфузий. Вотчетный период не наблюдали трансфузионных реакций в 68 (80%) субъектах Российской Федерации, где выполняется более 60% трансфузий. Повышению эффективности гемонадзора может способствовать формулировка как определений трансфузионных реакций, так и степени их связи с переливанием крови.

Цвирко К.С., Зиганшина С.Е., Цветков Н.Ю., Власова Ю.Ю., Гиндина Т.Л., Морозова Е.В., Кулагин А.Д.

РОЛЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) — это миелоидное новообразование, характеризующееся клональным моноцитозом и морфологическими признаками как миелодиспластических, так и миелопролиферативных новообразований. Медиана продолжительность жизни на фоне терапии в группе высокого риска ХММЛ составляет 18–22 месяца [Tremblay D. et. al., Leukemia, 2025]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — единственный метод лечения ХММЛ, позволяющий достичь длительной ремиссии.

Цель работы. Оценить результаты алло-ТГСК в лечении пациентов с ХММЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 112 пациентов с диагнозом ХММЛ, наблюдающихся в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2011 по 2025 год. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 56 лет (18–88), мужчины — 66% ($n = 74$), женщины — 34% ($n = 38$). На момент постановки диагноза 38 (34%) пациентов входили в группу ХММЛ-0, 31 (28%) — ХММЛ-1 и 43 (38%) — ХММЛ-2 в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года. За время наблюдения трансформация в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) была зафиксирована у 33 (29%) пациентов. Медиана наблюдения — 16,5 месяца.

Результаты и обсуждение. Двухлетняя общая выживаемость (ОВ) для всей популяции — 57% (ДИ95% 47,0–68,5%), медиана ОВ — 44 месяца. Медиана времени до трансформации в ОМЛ с момента постановки диагноза — 6,5 месяца. Фактором, значимо ухудшающим ОВ, было наличие конституциональных симптомов (HR = 2,38, $p = 0,009$). Тенденцию к статистической значимости имели следующие

факторы: зафиксированная трансформация в ОМЛ (HR = 1,84, $p = 0,052$), количество бластов костного мозга (HR = 1,02, $p = 0,079$) и абсолютное число моноцитов в периферической крови (HR = 1,03, $p = 0,088$) в дебюте заболевания. Двухлетняя ОВ пациентов с ХММЛ в зависимости от наличия бластной трансформации и без нее составила 38,8% (ДИ95% 26,0–48,0%) и 59,9% (ДИ95% 48,5–69,0%) соответственно ($p = 0,05$). Наибольшее число полных ответов было зарегистрировано при проведении терапии с использованием гипометилирующих агентов, однако статистической значимости не получено ($p = 0,31$). Алло-ТГСК была выполнена 24 (21%) пациентам, все пациенты относились к группе промежуточного-2 или высокого риска согласно CPSS. 15 (62%) пациентам алло-ТГСК проведена при уровне бластов в костном мозге более 10% на момент выполнения. У 9 (38%) пациентов алло-ТГСК выполнена в хронической фазе (ХФ), в том числе при достижении ХФ после фазы бластной трансформации, количество бластов в костном мозге < 5% на момент проведения алло-ТГСК, двухлетняя ОВ, после алло-ТГСК, в данной группе — 100%. Двухлетняя ОВ в группе пациентов с уровнем бластов более 10% на момент алло-ТГСК — 34,4% (ДИ95% 17,0–67,5%, $p = 0,014$). Причины летальных исходов после алло-ТГСК: рецидив заболевания — 6 (46%), первичное непрививление — 1 (8%) и инфекционные осложнения — 6 (46%).

Заключение. Алло-ТГСК — единственный радикальный метод лечения пациентов с ХММЛ. Количество бластов в костном мозге менее 5% ассоциировано с лучшей выживаемостью после алло-ТГСК. Для улучшения результатов трансплантации требуется поиск оптимального времени выполнения и выбор эффективной предтрансплантационной терапии.

Цыганова Е.В., Жиленкова А.С.

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМ

Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Проблема ВИЧ-инфекции на протяжении многих десятилетий остается актуальной для системы здравоохранения. Когорта ВИЧ-инфицированных в настоящее время представлена в основном пациентами средней и старшей возрастной группами, у которых все чаще стали регистрироваться соматические заболевания, в том числе и гематологические. Этим и объясняется необходимость междисциплинарного подхода к оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным с сопутствующей патологией.

Цель работы. Возникновение гематологической патологии у ВИЧ-инфицированных ставит перед нашими службами новые непростые задачи — оказание помощи больным на фоне тяжелых иммунодефицитов.

Материалы и методы. Обзор актуальных данных.

Результаты и обсуждение. Эта категория пациентов требует пристального внимания и комплексного подхода с привлечением врачей как минимум трех специальностей — гематологов, онкологов и инфекционистов.

Заключение. В докладе представлены актуальные данные по эпидемиологии, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции, особенностям течения и лечения гематологических заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции, а также вопросам маршрутизации пациентов с учетом действующих нормативно-правовых документов, клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи по профилю.

Чабин И.А.¹, Подоплелова Н.А.², Трахтман П.Е.¹, Сметанина Н.С.¹, Пантелеев М.А.¹ДВА ШАГА К ГИБЕЛИ: ЭКСПРЕССИЯ ФОСФАТИДИЛСЕРИНА ЭРИТРОЦИТАМИ *IN VITRO* И *IN VIVO*¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; ²ЦТП ФХФ РАН

Введение. Эритроциты — специализированные клетки крови, основной задачей которых является транспорт газов. Эритроциты, в отличие от остальных клеток крови, характеризуются длительным периодом циркуляции в кровотоке, который заканчивается их элиминацией системой фагоцитирующих макрофагов, в основном селезенки. Рассматриваются разные причины/механизмы элиминации: потеря экспрессии антигена CD47, связывание аутоантител к измененному белку полосы 3, потеря способности проходить узкие синусы селезенки и, наконец, экспрессия фосфатидилсерина (ФС). Способность эритроцитов экспонировать ФС неразрывно связана с их прокоагулянтной активностью за счет поддержания мембранно-зависимых реакций свертывания крови.

Цель работы. Исследовать экспрессию фосфатидилсерина эритроцитами здоровых доноров при стимуляции клеточной гибели, хранении эритроцитной взвеси.

Материалы и методы. Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Для исследования использовалась венозная кровь с антикоагуляцией цитратом натрия. Для выделения эритроцитов отмывались центрифугированием с разбавлением модифицированным буфером Тироде. Гибель эритроцитов индуцировали: обработкой кальциевым ионофором 1 мкМ A23187, активатором протеинкиназы C форбол-12-миристат-13-ацетат, оксидативным стрессом (H₂O₂), гипосмотическим шоком. Экспрессию фосфатидилсерина определяли с помощью флуоресцентно меченных маркеров — аннексина V и лактадхерина. Связывание определяли

с помощью проточной цитофлуориметрии, для контроля использовалась флуоресцентная конфокальная микроскопия.

Результаты и обсуждение. При исследовании индуцированной гибели эритроцитов были достоверно выявлены две субпопуляции фосфатидилсерин-экспрессирующих эритроцитов: 1) способные связывать лактадхерин, но не способные связывать аннексин V; и 2) способные связывать как лактадхерин, так и аннексин V. Кроме того, было выявлено формирование теней эритроцитов при дальнейшем хранении. Динамика накопления ФС-экспрессирующих эритроцитов зависела от индуктора, однако накопление лактадхерин-связывающих клеток опережало накопление аннексин-связывающих, а также все клетки, которые были идентифицированы как тени, были ФС-экспрессирующими. При исследовании образцов хранимой эритроцитной взвеси в течение 28 суток накопления ФС-экспрессирующих клеток выявлено не было, однако отмечалось накопление теней, которые в данном случае не экспрессировали ФС, вероятно, по причине полного отсутствия внеклеточного кальция. В крови здоровых доноров не было достоверно детектировано аннексин-связывающих клеток в сравнении с контролем ($0,04 \pm 0,01\%$ против $0,03 \pm 0,01\%$, $p > 0,05$), однако, выявлялись лактадхерин-связывающие эритроциты ($0,12 \pm 0,02\%$ против $0,02 \pm 0,01\%$, $p < 0,05$).

Заключение. В процессе клеточной гибели эритроцита отмечается две стадии экспрессии фосфатидилсерина, при этом в крови здоровых доноров эритроциты на второй стадии не выявляются, что предполагает *in vivo* элиминацию поврежденных клеток на первой стадии.

Чекалов А.М.¹, Попова М.О.¹, Цыганков И.В.¹, Рогачева Ю.А.¹, Федорова Л.В.¹, Лепик К.В.¹, Демченкова М.В.², Зубкова Е.В.², Шнейдер Т.В.³, Волошин С.В.³, Потапенко В.Г.⁴, Медведева Н.В.⁴, Зюзгин И.С.⁵, Колесникова М.А.⁶, Поспелова Т.И.⁶, Суртаева Д.И.⁷, Кудинова И.Ю.⁷, Леванов А.Н.⁸, Самойлова О.С.⁹, Байков В.В.¹, Михайлова Н.Б.¹, Кулагин А.Д.¹

ТЕРАПИЯ ПЛАЗМОБЛАСТНОЙ ЛИМФОМЫ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ДАННЫЕ МНОГОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой;²ГБУЗ «ООД»; ³ГБУЗ «ЛОКБ»; ⁴ГБ № 31; ⁵ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ⁶ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»; ⁷ГБУЗ «КБ»; ⁸ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; ⁹ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»

Введение. Плазмобластная лимфома (ПБЛ) — редкая агрессивная лимфома, ассоциированная с иммунодефицитом, в том числе ВИЧ-инфекцией, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом и отсутствием стандартов терапии. Современные подходы включают полихимиотерапию (ПХТ) с возможным добавлением бортезомиба и последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток (ауто-ТГК).

Цель работы. Оценить результаты лечения ПБЛ на фоне ВИЧ в реальной клинической практике в рамках ретроспективного многоцентрового исследования.

Материалы и методы. В исследование включено 38 пациентов с диагнозом ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции из 9 центров РФ,

наблюдавшиеся в период с 2014 по 2025 год (таблица). Медиана наблюдения составила 14 месяцев (1–15). В дебюте заболевания 82% больных ($n = 31$) имели распространенную стадию (III–IV по Ann Arbor), экстранодальное поражение — 90% ($n = 34$) с преимущественным поражением слизистых оболочек и костей лицевого черепа. На момент начала ПХТ АРВТ получали 89% ($n = 34$) пациентов. В качестве терапии первой линии большинство пациентов (66%) получали ЕРОСН-подобные схемы ($n = 25$), в 24% ($n = 9$) применялись СНОР-подобные схемы, бортезомиб был включен в первую линию в 34% случаев ($n = 13$). Ауто-ТГК с целью консолидации была выполнена 9 пациентам (в первую линию — $n = 5$, во вторую линию — $n = 4$).

Результаты и обсуждение. Общий ответ на терапию первой линии был оценен у 36 пациентов. Частота общего ответа (ЧОО) на терапию первой линии составила 82%, среди которых полный ответ (ПО) — 32%, частичный ответ (ЧО) — 50%. Однолетняя общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) от момента начала терапии первой линии составили 69,5 и 56% соответственно. Добавление бортезомиба к курсам ПХТ сопровождалось трендом к улучшению выживаемости: однолетняя ОВ — 92% против 58%, $p = 0,43$; однолетняя ВБП — 74% против 33%, $p = 0,11$. Значимых различий в ОВ и ВБП в зависимости от проводимой схемы лечения не выявлено. В группе пациентов, которым была выполнена ауто-ТГК с целью консолидации, однолетняя ОВ составила 100% по сравнению с группой, которым ауто-ТГК не была выполнена (однолетняя ОВ — 64%, $p = 0,037$). Однолетняя ВБП в группе ауто-ТГК составила 78% по сравнению с группой, не получившей ауто-ТГК, где однолетняя БПВ была 36%, $p = 0,099$. При неэффективности терапии первой линии у 16 пациентов проводилась salvage-терапия (DHAP, ICE, GEMOX) в 87,5% ($n = 14$), в 2 случаях использовались ингибиторы иммунных контрольных точек (ниволумаб), в 1 случае проводился платиносодержащий режим с включением бортезомиба (V-PACE). ЧОО на терапию второй линии составила 27%, ПО — 19% ($n = 3$), ЧО — 12% ($n = 2$). Однолетняя ОВ и ВБП от начала salvage-терапии составили 51,6 и 25% соответственно.

Заключение. Включение бортезомиба в первую линию терапии ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции демонстрирует тенденцию к улучшению ОВ и БПВ. Выполнение ауто-ТГК пациентам с ПБЛ на фоне ВИЧ с целью консолидации ответа позволяет статистически значимо улучшить результаты лечения. Результаты лечения рефрактерных/рецидивирующих форма ПБЛ на фоне ВИЧ остаются неудовлетворительными.

Таблица. Характеристики пациентов

Характеристика пациентов	N = 38
Возраст, медиана (диапазон)	40 (32–62)
Пол, n (%)	
Мужской	21 (55,3%)
Женский	17 (44,7%)
Стадия в дебюте, n (%)	
1	2 (5%)
2	5 (13%)
3	4 (11%)
4	27 (71%)
В-симптомы в дебюте, n (%)	16 (42%)
Экстранодальное поражение в дебюте, n (%)	34 (90%)
Поражение ЦНС в дебюте, n (%)	7 (18%)
ECOG в дебюте, n (%)	
0–1	23 (64%)
>1	13 (36%)
Сопутствующие ко-инфекции (гепатит С, гепатит В), n (%)	17 (44,7%)
АРВТ инициирована до развития ПБЛ, n (%)	18 (47%)
Медиана вирусной нагрузки в дебюте ПБЛ, копий/мл (диапазон)	5182 (200–1 000 000)
Медиана CD4* в дебюте ПБЛ, кл/мкл (диапазон)	154 (49–392)
Вариант терапии 1-й линии, n (%)	
СНОР-подобные схемы	9 (24%)
ЕРОСН-подобные схемы	25 (66%)
Блок-подобные схемы	2 (5%)
Другие	1 (3%)
Бортезомиб-содержащая терапия 1-й линии, n (%)	13 (34%)

Чернецкая Д.М.¹, Сурин В.Л.¹, Пшеничникова О.С.¹, Саломашкина В.В.¹, Познякова Ю.М.¹, Лихачева Е.А.¹, Яковлева Е.В.¹, Андреев Н.В.¹, Перина Ф.Г.², Толмачева А.О.¹, Меликян А.Л.¹, Зозуля Н.И.^{1,3}

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА 2В ТИПА БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ГАУЗ Свердловской области «РДКБ»; ³ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Болезнь фон Виллебранда (БВ) типа 2В — нарушение свертываемости крови, которое непросто дифференцировать не только от других типов БВ, но и от различных форм тромбоцитопенических заболеваний. Тип 2В БВ возникает из-за повреждения фактора фон Виллебранда (VWF) в области домена А1. Это обусловлено изменениями в гене *VWF*, которые повышают сродство *VWF* к тромбоцитам. Генетический анализ экзона 28, кодирующего домен А1, дает четкие доказательства наличия БВ типа 2В. Существуют также негенетические методы, позволяющие заподозрить тип 2В: соотношение $VWF:RCo/VWF:Ag < 0,7$ (характерно также для типа 2А БВ; A. Goodeve и P. James, 1993; N. I. Зозуля и др., 2018); ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов с низкими дозами ристоцетина (LD-RIPA), чьи высокие показатели однозначно указывают на тип 2В БВ (P. D. James et al., 2021).

Цель работы. Наша цель — проанализировать экзон 28 гена *VWF*, чтобы выявить пациентов с БВ типа 2В. Кроме того, мы изучили показатели соотношения $VWF:RCo/VWF:Ag$ и результаты LD-RIPA из историй болезни пациентов (если эти анализы им назначались), чтобы выяснить, можно ли подтвердить диагноз молекулярными методами.

Материалы и методы. Обследованы пациенты из двух российских центров: ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва); ГАУЗ Свердловской области «РДКБ» (Екатеринбург). ДНК выделяли из цельной крови фенол-хлороформным методом. Для секвенирования экзона 28 гена *VWF* у 14 пациентов применяли метод Сэнгера и праймеры, разработанные в нашей

лаборатории. В качестве референсной использовали последовательность NG_009072 (NM_000552.5) из GenBank NCBI.

Результаты и обсуждение. В данное исследование вошли десять пациентов с подозрением на тип 2В БВ и еще четыре — с подозрением на другие типы БВ, у которых были обнаружены патогенные варианты, ассоциированные с типом 2В БВ. У 9 пациентов выявлены патогенные варианты, ассоциированные с БВ типа 2В: p.Pro1266Leu; p.Arg1306Trp (обнаружен дважды); p.Arg1308Cys (обнаружен дважды); p.Arg1308Pro; p.Val1316Met (обнаружен дважды); p.Arg1341Gln. Все варианты были несинонимичными нуклеотидными заменами и обнаружены в гетерозиготном состоянии. Только у трех пациентов в истории болезни имелись результаты LD-RIPA с низкой дозой ристоцетина. Показатели были достаточно высокими для подтверждения БВ типа 2В (58–79 при норме 0), поэтому генетический анализ для этих трех пациентов лишь подтверждал имеющийся диагноз. Соотношение $VWF:RCo/VWF:Ag$ подсчитано у 11 пациентов. Значение было ниже 0,7 у всех пациентов с БВ типа 2В, кроме одного — с вариантом p.Pro1266Leu. Это известное исключение: у пациентов с p.Pro1266Leu диагноз нельзя установить по этому параметру (A. I. Woods et al., 2017).

Заключение. Молекулярно-генетическая верификация БВ типа 2В проявила себя актуальным методом диагностики: лишь для девяти пациентов из 14 данный диагноз подтвердился (64%). Негенетические методы либо редко доступны (LD-RIPA), либо не вполне надежны — например, соотношение $VWF:RCo/VWF:Ag < 0,7$ характерно также для типа 2А БВ и не работает для БВ типа 2В, вызванной вариантом p.Pro1266Leu.

Черных Ю.Б., Мадзяра О.П., Митина Т.А.

ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РУКСОЛИТИНИБА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ОДНОГО ЦЕНТРА

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

Введение. Руксолитиниб — ингибитор янус-киназ, зарегистрированный для лечения пациентов с истинной полицитемией (ИП) и миелофиброзом (МФ), включая первичный миелофиброз и миелофиброз,

резвившийся вследствие истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии. Долгосрочные международные исследования COMFORT-II и RESPONSE-II подтвердили его эффективность

и приемлемый профиль безопасности при длительном применении, однако данные по продолжительному применению препарата в широкой клинической практике ограничены опытом отдельных центров, медиана времени лечения руксолитинибом в которых составляет не более 36 месяцев. В ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» проведен ретроспективный анализ данных пациентов с миелопролиферативными новообразованиями, получавших непрерывную терапию руксолитинибом более 5 лет.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность длительной терапии руксолитинибом у пациентов с Ph- негативными миелопролиферативными новообразованиями (МПН) в Московской области.

Материалы и методы. В исследование включены 47 пациентов (15 мужчин и 32 женщины), медиана возраста на момент установки диагноза 51 год (27–73). У 6 пациентов установлен диагноз ИП, у 41 пациента — диагноз МФ, из них первичный и постполицилемический миелофиброз диагностирован соответственно у 22 и 19 пациентов. Медиана продолжительности терапии составила — 74 месяца (66–100); медиана длительности заболевания на момент назначения руксолитиниба — 72 месяца (3–265). Спленомегалия отмечена у 42 (89%) пациентов, конституциональные симптомы наблюдались у 22 (46,8%) пациентов. 51% пациентов с МФ и 67% пациентов с ИП были стратифицированы в группу промежуточного-2 и высокого риска прогрессирования заболевания согласно международным шкалам.

Основными причинами назначения руксолитиниба являлись токсичность предшествующей терапии (42%) и ее неэффективность (58%). Дополнительно проводился промежуточный анализ динамики показателей общего анализа крови и размеров селезенки до начала и через 24 месяца после начала терапии. В исследовании применялись методы описательной статистики, анализ выживаемости проведен методом Каплана — Мейера.

Результаты и обсуждение. Согласно проведенному анализу, 5-летняя выживаемость пациентов составила 85%. При исследовании по группам риска прогрессирования МФ 5-летняя выживаемость пациентов промежуточного-2 и высокого риска составила 81%, низкого и промежуточного-1 рисков — 90%. Дополнительно анализ динамики показателей после 24 месяцев терапии показал снижение частоты пальпируемой спленомегалии на 40%. Средний уровень гемоглобина до начала лечения составлял 115 г/л (54–165), после 24 месяцев терапии — 107 г/л (72–132). Не отмечено ни одного проявления гематологической или негематологической токсичности, повлекшего отмену терапии.

Заключение. Долгосрочное применение руксолитиниба у пациентов с МПН в Московской области продемонстрировало устойчивую эффективность и благоприятный профиль безопасности. Пятилетняя выживаемость составила 85%, что сопоставимо с результатами международных клинических исследований с учетом длительного анамнеза заболевания перед назначением руксолитиниба и преобладанием пациентов высокого риска прогрессирования заболевания.

Четверикова Е.А.¹, Цаур Г.А.², Мухачева Т.А.², Андреева А.А.², Перевозова Т.Д.², Фечина Л.Г.²

СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПЛАТФОРМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *TP53* У ПАЦИЕНТОВ С ХЛЛ

¹ГБУЗ СО «ОДКБ», г. Екатеринбург; ²ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница»

Введение. Частота выявления и точность детекции мутаций *TP53* существенно зависят от чувствительности применяемых методик секвенирования. Тогда как классическое секвенирование по Сэнгеру ограничено нижним порогом выявления (~15–20% аллельная частота варианта-VAF), современные методы высокопроизводительного секвенирования (NGS) позволяют обнаруживать варианты с аллельной нагрузкой до 1–3%, что имеет критическое значение для стратификации на группы риска и выбора терапии.

Цель работы. 1. Сравнить чувствительность и аналитические возможности методов NGS и секвенирования по Сэнгеру при различных уровнях аллельной нагрузки.

2. Оценить конкордантность двух подходов анализа NGS-данных на платформе Illumina: Seq&Go (Parseq lab) и собственного алгоритма.

3. Определить возможности выявления дополнительных клинически значимых низкоаллельных вариантов при использовании углубленных алгоритмов анализа данных NGS.

Материалы и методы. Исследованы образцы геномной ДНК. На приборе MiSeqDx (Illumina) секвенировали библиотеки таргетной панели Prep&Seq U target TP53 library kit (Parseq Lab) (экзоны 2–11 гена *TP53*), анализ проводился с использованием Seq&Go Software и расширенного собственного алгоритма. Параллельно выполнялось секвенирование по Сэнгеру (экзоны 4–11). Для технологии ONT использовали набор N5 LR-TP53 NGS (полное покрытие экзонов и интронов *TP53*). Оценивали конкордантность, VAF, воспроизводимость и выявление низкоаллельных вариантов.

Результаты и обсуждение. При аллельной нагрузке >20% результаты Illumina-NGS и секвенирования по Сэнгеру полностью совпадали: 6 исследованных образцов с VAF >20% показали полную конкордантность. Однако 12 исследованных образцов с VAF 10–19% (положительные методом NGS) оказались ложнонегативными при анализе по Сэнгеру, что подтверждает более низкую чувствительность последнего. Всего на платформе Illumina MiSeq был исследован материал от 293 пациентов, идентифицировано 42 мутации у 35 пациентов; 14 из них имели VAF ≤15% и были недоступны детекции методом секвенирования по Сэнгеру. Собственный алгоритм анализа образцов, выделенных из крови и костного мозга, показал конкордантность

95,3% с программным обеспечением Seq&Go (рисунок) и позволил выявить дополнительные низкоаллельные варианты в 14 случаях (5%) с VAF 3,1–8,4% (медиана 3,7). Сравнение платформ Illumina и ONT продемонстрировало высокую количественную корреляцию ($R = 0,9911$) для образцов крови и костного мозга при VAF >5%. Материал из парафиновых блоков не соответствовал требованиям качества ONT.

Заключение. 1. Существенная часть клинически значимых мутаций *TP53* (VAF <20%) не выявляется методом секвенирования по Сэнгеру, что может приводить к недооценке риска и неадекватному выбору терапии.

2. Таргетные панели от Parseq Lab эффективно детектируют однонуклеотидные варианты и инделы в гене *TP53* вплоть до VAF 1% при корректной биоинформатической обработке.

3. Технология ONT эффективно выявляет мутации в гене *TP53* при анализе ДНК из крови и костного мозга (VAF >5%, $Q \geq 35$), но не может применяться для образцов из парафиновых блоков.

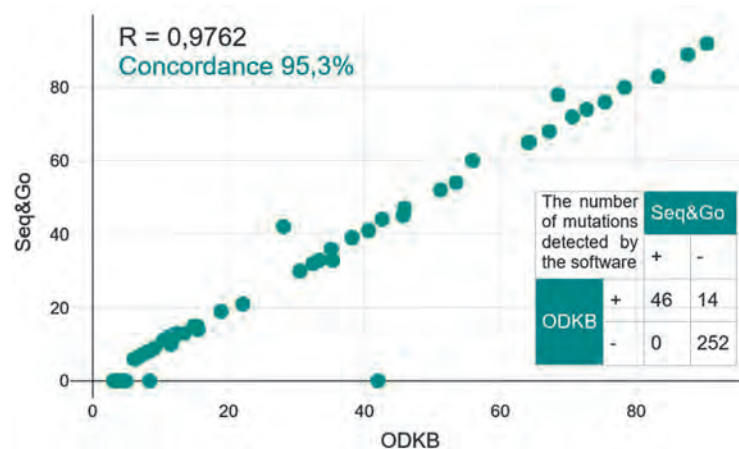


Рис. Сравнительный анализ результатов выявления мутаций *TP53* программным обеспечением Seq&Go и собственным алгоритмом анализа (ODKB). Двойные негативные образцы не указаны на графике

Чиркова К.С., Костин А.И., Камалова А.Р., Буланов А.Ю., Аристакесян А.А., Семенова Ю.Р., Дубовская Т.Н.

СИНДРОМ ЛИМФОЦИТОВ-ПАССАЖИРОВ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

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

Введение. Синдром пассажирских лимфоцитов (СПЛ) — это редкое и опасное осложнение после пересадки органов, при котором иммунные клетки донора, попавшие в организм реципиента с трансплантатом, атакуют эритроциты пациента. Наиболее высокий риск развития синдрома возникает при пересадке печени от донора с группой крови О реципиенту с другой группой крови (А, В или АВ). Успешный исход напрямую зависит от своевременной диагностики и активной терапии.

Цель работы. Представить редкое наблюдение развития массивного гемолиза у реципиента после трансплантации печени, где ключевой диагноз — синдром пассажирских лимфоцитов (СПЛ), потребовал сложной дифференциальной диагностики и выбора оптимальной тактики в условиях ограниченного времени.

Материалы и методы. Представлено наблюдение пациентки Б., 53 лет (рост 154 см, масса тела 54 кг), с исходной группой крови А(II) Rh+, фенотипом Ссее. 04.06.2025 выполнена ортотопическая трансплантация печени (ОТП) от донора-мужчины с группой крови О(I) Rh+.

Результаты и обсуждение. В предоперационном периоде отмечалась гиперферментемия (АСТ 820,85 МЕ/л, АЛТ 1460,10 МЕ/л, билирубин 189,17 мкмоль/л) и анемия (гемоглобин 117 г/л). К 7-м суткам достигнута стабилизация с нормализацией печеночных ферментов. На 13-е сутки развился гемолитический криз с падением гемоглобина до 28 г/л. Иммуногематологическое исследование выявило положительную прямую пробу Кумбса и анти-А антитела. К 24.06.2025

группа крови интерпретирована как О(I) Rh-, что свидетельствовало о массивном гемолизе и временном доминировании донорских лимфоцитов. Титр анти-А антител: 1:64 → 1:8 → 1:2 → серонегативность к 18.08.2025. FISH-исследование подтвердило временный химеризм: 0,5% клеток XY на 13-е сутки с последующим восстановлением собственного кроветворения (100% клеток XX). Проведена трансфузионная терапия: 6 доз эритроцитной взвеси О(I) Rh(-) и 11 доз свежемороженой плазмы АВ(IV), общим объемом более 4 литров. Выбор компонентов О(I) Rh(-) был патогенетически обоснован для предотвращения дальнейшего гемолиза. Выполнена экстракорпоральная детоксикация: пролонгированная гемодиализация и три сеанса плазмафереза для элиминации гемолитических антител. К 18.08.2025 на фоне иммуносупрессивной терапии отмечено восстановление исходной группы крови А(II) Rh+, фенотип Ссее.

Заключение. Представлен случай тяжелого СПЛ после трансплантации печени при АВО-несовместимости (донор О+, реципиент А+). Донорские лимфоциты индуцировали массивный гемолиз с критическим снижением гемоглобина до 28 г/л. Комплексная терапия включала трансфузии совместимых компонентов, плазмаферез и иммуносупрессию. Динамическое наблюдение продемонстрировало элиминацию анти-А антител и восстановление собственного кроветворения. Случай подчеркивает необходимость тщательного мониторинга реципиентов при АВО-несовместимой трансплантации для своевременной диагностики и успешного купирования осложнений.

Чиркова К.С.¹, Костин А.И.¹, Данилец В.В.², Кара В.В.², Буланов А.Ю.¹, Белякова В.В.³

ОЦЕНКА ДОНОРСКОГО РЕСУРСА ДЛЯ СОЗДАНИЯ РЕГИСТРА ЭКСТРЕННЫХ ДОНОРОВ 0 С НИЗКИМ ТИТРОМ АНТИ-А И АНТИ-В АНТИТЕЛ В УСЛОВИЯХ ЧС

¹ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; ²ГБУЗ «ГКБ им. М.П. Кончаловского ДЗМ»; ³ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»

Введение. В последние годы в мире широко обсуждается эффективность и безопасность универсального использования цельной (консервированной) крови О с низким титром естественных анти-А и анти-В антител (ЦКОНТ) для стартовой коррекции массивной кровопотери, включая акушерство и педиатрию. Широкое применение ЦКОНТ в повседневной практике ограничивается риском гемолитических реакций, обусловленных высокими титрами (>1:64) антител у доноров. В Российской Федерации применение консервированной крови регламентировано только для АВО и Rh(D)-идентичных трансфузий, при этом в условиях чрезвычайных ситуаций (ЧС) и принятии специального регламента потребность в ЦКОНТ может критически возрастать. Создание регистра экстренных доноров (РЭД) с подтвержденно низкими титрами анти-А / анти-В антител

является заблаговременным стратегическим решением для оперативного трансфузионного обеспечения при возникновении ЧС.

Цель работы. Оценка титра естественных анти-А и анти-В антител (IgM/IgG) у доноров московской популяции О группы для формирования алгоритма рекрутирования в РЭД.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование титров анти-А / анти-В антител у 474 доноров крови О. Для 217 доноров (158 мужчин и 59 женщин) определен титр IgM методом Capture-R (Immucor), для 257 доноров (186 мужчин и 71 женщина) — титр IgG. Сравнительный анализ титров IgG выполнен у 40 доноров (27 мужчин, 13 женщин) методами Capture-R и гелевой методикой (Bio-Rad).

Результаты и обсуждение. При скрининге естественных IgM анти-А/В антител у 26,7% доноров выявлены титры (>1:64), которые чаще встречались у женщин 44,1% против 20,3% у мужчин. Анти-А>1:64, представляющие потенциальный риск для реципиентов А и АВ, имелись у 24% доноров, для анти-В, представляющих потенциальный риск для реципиентов В и АВ, этот показатель составил 16,5%. При исследовании IgG анти-А/В антител методом Capture-R у 257 доноров крови группы О частота встречаемости клинически значимых титров анти-А >1:64 составила 61,8%, анти-В — соответственно 41,6%. Высокие титры анти-А чаще встречались у женщин — 77,5% против 61,3% у мужчин ($p < 0,05$). Для анти-В этот показатель составил у женщин 46,4% против 39,8% у мужчин ($p < 0,05$). Гелевая методика показала более высокую чувствительность для выявления высокого титра антител, IgG анти-А>1:64 обнаружен у женщин в 92,3% случаев против 51,7% у мужчин. Для анти-В различия были менее значительны: у женщин — 38,4%, у мужчин — 27,5%. Гелевая методика в 71,4% случаев выявляла более высокие значения титров анти-А, переквалифицируя часть доноров в группу повышенного риска.

Заключение. Высокий титр анти-А выявляется чаще в сравнении с анти-В, что увеличивает иммунологический риск трансфузий ЦКОНТ реципиентам А и АВ. Целенаправленный комплексный скрининг анти-А / анти-В антител IgM и IgG позволяет рекрутировать в РЭД только 29% доноров-мужчин московской популяции, что необходимо учитывать при формировании безопасного и достаточного запаса ЦКОНТ в условиях ЧС.

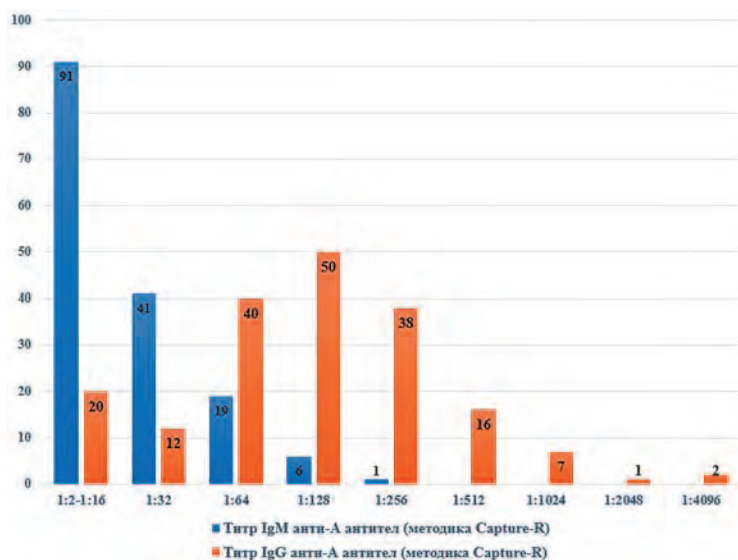


Рис. Распределение титров антител IgM/IgG анти-А у доноров-мужчин О группы

Шарапова М.А., Кучер М.А., Певцов Д.Э., Городнова М.А., Кулагин А.Д.

ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ДОНОРОВ КРОВИ И ПАРАМЕТРОВ ТРОМБОЦИТОФЕРЕЗА НА ЗНАЧЕНИЕ НЕЗРЕЛОЙ ФРАКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ И РЕТИКУЛОЦИТОВ В КАЧЕСТВЕ ОТДЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ СОСТОЯНИЯ ГЕМОПОЭЗА

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. В настоящее время сохраняется тенденция увеличения потребности в концентрате тромбоцитов (КТ) в составе гемотрансфузионной терапии при лечении больных с гематологическими, онкологическими заболеваниями, в хирургии и военно-полевой хирургии. Несмотря на совершенствование методов заготовки, хранения и транспортировки КТ, возрастает количество процедур тромбоцитотерапии у кадровых доноров тромбоцитов, что может оказывать негативное влияние на их здоровье и снижать качество КТ.

Цель работы. Определить уровень и взаимосвязь фракции незрелых тромбоцитов и ретикулоцитов у регулярных доноров КТ в зависимости от кратности, вида донаций и параметров тромбоцитотерапии.

Материалы и методы. В отделении переливания крови НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 01.01.2022 по 31.12.2023 проведен анализ 342 процедур аппаратного афереза для заготовки КТ. Критерии оценки доноров и конечного компонента крови включали антропологию и спецификацию донора — донор цельной крови или компонентов крови, количество донаций тромбоцитов и плазмы к моменту включения в исследование, количество тромбоцитов до донации, уровень незрелой фракции тромбоцитов (IPF) и ретикулоцитов (Ret) до донации КТ и через 6 месяцев, объем заготовленного КТ. За отчетный период с помощью аппарата Trima Accel и Amicus Fenwal выполнено 273 и 69 процедур тромбоцитотерапии соответственно и был заготовлен КТ с содержанием клеток $6,0 \times 10^{11}/л$ объемом 420 мл — 201 доза, $7,0 \times 10^{11}/л$ объемом 490 мл — 141 доза, в добавочном растворе SSP+ с последующим гамма-облучением.

Результаты и обсуждение. Доноры были безвозмездными, добровольными, ранее имевшими опыт донаций крови и ее компонентов. Доля мужчин была 98%, женщин 2% — без анамнеза беременностей. Медиана возраста составила 30 лет, роста — 179 см, массы тела — 80 кг, до донации медиана уровня тромбоцитов — $280 \times 10^9/л$ (Q1-Q3, 255–309), IPF — 12,9% (Q1-Q3, 10,1–19,9), Ret — 1,33% (Q1-Q3, 1,11–1,72). Структура доноров на момент первой донации, включенной в анализ, составила: 306 — доноры компонентов крови, 23 — цельной крови, 13 — цельной крови и ее компонентов. Медиана количества донаций была 15 (1–92). Кратность донаций тромбоцитов была от 15 до 200 дней. Количество донаций и интервалы между ними не оказывали влияния на уровень тромбоцитов, IPF и Ret, $p < 0,01$. Анализ влияния параметров процедуры тромбоцитотерапии: вид сепаратора, объем и количество тромбоцитов в конечном продукте — не выявил различий в количестве тромбоцитов, IPF и Ret у доноров. В зависимости от низкого или высокого IPF $> 12,8\%$ (Q1-Q3 10,1–16,9) корреляция с уровнем ретикулоцитов также не выявлена, $p = 0,62$.

Заключение. На примере когорты кадровых доноров КТ, заготавливаемого методом тромбоцитотерапии, с высокой донорской активностью, выявлено повышение IPF и отсутствие влияния на количество Ret, что указывает на усиление мегакариопоэза и интактность эритропоэтической активности костного мозга. Данные изменения, с одной стороны, характеризуют протокол тромбоцитотерапии с текущими параметрами как безопасный, а с другой — указывают на адаптивность организма донора к донациям КТ.

Шипунова И.Н.¹, Дорофеева А.И.¹, Латышев В.Д.^{1,2}, Финякина М.Н.¹, Лукина Е.А.¹

ОСОБЕННОСТИ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ИЗ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ

¹ФГБУ «НИИ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое приобретенное клональное заболевание кроветворения. При ПНГ в гемопоэтической стволовой клетке (ГСК) возникает мутация гена *PIGA*, из-за чего кроветворные клетки становятся уязвимыми для системы комплемента, что приводит к гемолизу и тромбозам. Природа костномозговой недостаточности при ПНГ пока неизвестна. Работ о состоянии стромы костного мозга (КМ) у больных ПНГ в мировой литературе нет.

Цель работы. Изучить свойства стромальных предшественников, выделенных из КМ больных ПНГ.

Материалы и методы. Изучали 26 образцов КМ больных ПНГ (21–75 лет, медиана 38,5 года, 11 м, 15 ж; из них с аплазией КМ 22, получали терапию С5-ингибиторами 15), полученных при диагностической пункции, и 31 образец КМ здоровых доноров (18–58 лет, медиана 34 года, 15 м, 16 ж), полученных при плановой эксфузии, после подписания каждым больным и донором информированного согласия. Анализировали мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (ММСК) и колониеобразующие единицы фибробластов (КОЕФ). Изучали пролиферативные и дифференцировочные характеристики ММСК, концентрацию КОЕФ в КМ, а также уровень экспрессии генов, участвующих в пролиферации, поддержании ГСК и в регуляции иммунного ответа. Данные представлены в виде $M \pm SEM$. При использовании *t*-критерия Стьюдента отличия между выборками считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Пролиферативные и дифференцировочные характеристики ММСК и концентрация КОЕФ из КМ больных ПНГ не отличались от таковых у доноров в общей группе ПНГ, у больных с костномозговой недостаточностью и на фоне терапии ингибиторами С5-компонента системы

комплемента. Достоверные отличия были выявлены при анализе экспрессии генов в ММСК и КОЕФ. В сравнении с донорами у больных ПНГ в обоих типах стромальных предшественников повышена экспрессия гена — фактора комплемента H (CFH), белка, подавляющего адаптивный иммунный ответ PD-L1, факторов роста и их рецепторов (FGF2, FGFR1, PDGFRA, PDGFRB), факторов, регулирующих ГСК (TGFB1, CXCL12) (таблица). Так как изменения затрагивают оба типа предшественников, очевидно, что при ПНГ существуют неизвестные нарушения на уровне общего мезенхимного предшественника. При анализе КОЕФ из КМ больных ПНГ с костномозговой недостаточностью было также выявлено достоверное повышение экспрессии генов иммунного ответа (*IDO1*, *IL1B*) и гена стволовых клеток (*NES*), а в ММСК — повышение экспрессии

Таблица. Относительный уровень экспрессии генов, достоверно различающихся в ММСК и КОЕФ из КМ больных ПНГ и здоровых доноров

гены	ММСК			КОЕФ		
	доноры (N=14)	ПНГ (N=26)	<i>p</i> <	доноры (N=14)	ПНГ (N=26)	<i>p</i> <
CFH	0.25±0.06	0.72±0.03	0.005	0.13±0.11	0.22±0.03	0.046
FGF2	0.21±0.05	0.38±0.02	0.003	0.09±0.03	0.24±0.03	0.005
PDGFRA	0.98±0.14	2.22±0.10	<.001	0.51±0.18	0.98±0.14	0.042
PDGFRB	2.15±0.34	4.26±0.24	<.001	1.39±0.28	2.41±0.28	0.032
FGFR1	1.09±0.15	1.75±0.06	<.001	0.75±0.09	1.80±0.28	0.016
CXCL12	0.50±0.06	1.10±0.17	<.001	1.10±0.11	1.86±0.23	0.042
TGFB1	0.43±0.05	0.90±0.11	<.001	0.71±0.05	1.15±0.10	0.042
PD-L1	0.11±0.02	0.21±0.03	0.042	0.17±0.03	0.26±0.04	0.083

гена-рецептора к ИЛ-1b (IL1R1) и ангиопозтина (ANGPT1), отвечающего за взаимодействие с ГСК и формирование кровеносных сосудов. Вероятно, строма КМ принимает участие в патогенезе ПНГ. Терапия ингибиторами С5-белка системы комплемента не влияет на экспрессию генов в КОЕф, однако в ММСК достоверно снижена экспрессия гена *IL10* и повышена — генов *PD-L1*, *TGFB2*, *FGFR2*.

Шналиева Н.А.¹, Кулемина О.В.¹, Сиordia Н.Т.¹, Сбитякова Е.И.¹, Лазорко Н.С.¹, Точеная Е.Н.¹, Читанова Т.В.², Осипов Ю.С.¹, Иванов В.В.¹, Вирц Ю.В.¹, Гуренок С.Н.³, Федоренко Т.В.⁴, Дышлюк М.М.¹, Бояринова М.А.¹, Васильева Е.Ю.¹, Ломаиа Е.Г.¹

АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИКИНАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; ²Клинический онкологический диспансер, г. Краснодар; ³СПбГБУЗ «Городская больница № 15»;

⁴СПбГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»

Введение. Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) значительно улучшили прогноз больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), однако их применение сопровождается риском атеротромботических осложнений (АТО). Имеющиеся данные свидетельствуют о неоднородности профиля кардиотоксичности отдельных ИТК, а оценка сердечно-сосудистого (СС) риска приобретает ключевое значение при выборе терапии.

Цель работы. Определить частоту, профиль и факторы риска развития кардиотоксичных эффектов у пациентов с ХМЛ, получающих ИТК, с учетом стратификации СС-риска.

Таблица 1. Гендерно-возрастная и клиническая характеристика пациентов

Параметр	Все пациенты, n=159	Пациенты с АТО, n=34	Пациенты без АТО, n=125	p-value
Мужчины / женщины, n (%)	70 (44) / 89 (56)	17 (50) / 17 (50)	53 (42) / 72 (58)	0,239
Медиана возраста, лет	51 (19-82)	55 (26 – 79)	49 (19-82)	0,432
Наличие ожирения, n (%)	37 (23)	8 (24)	29 (23)	0,056
Наличие сахарного диабета до начала терапии ИТК, n (%)	9 (6)	2 (6)	7 (6)	0,1
Наличие артериальной гипертензии до начала терапии ИТК, n (%)	54 (34)	15 (44)	39 (31)	0,208
Наличие атеротромботических ССЗ до начала терапии ИТК, n (%)	26 (16)	7 (21)	19 (12)	0,056
Принимаемые ИТК на момент обследования сердца и сосудов (n, %)	Иматиниб	25 (16)	4 (12)	0,102
	Нилотиниб	51 (32)	14 (41)	0,098
	Дазатиниб	26 (16)	6 (18)	0,120
	Понатиниб	44 (28)	9 (26)	0,080
	Бозутиниб	4 (2)	0	0,122
	Асциминиб	7 (5)	0	0,124
Предшествующие обследованию сердца и сосудов ИЛИ развитию АТО ИТК	PF-114	2 (1)	1 (3)	0,320
	Иматиниб	123 (77)	28 (82)	0,108
	Нилотиниб	45 (28)	8 (24)	0,098
	Дазатиниб	43(27)	10 (29)	0,124
	Понатиниб	4 (4)	0	0,086
	Бозутиниб	13 (8)	3 (9)	0,126
Группы риска по шкале SCORE2 / SCORE2-OP*	Асциминиб	2 (1)	0	0,118
	PF-114	7 (4)	0	0,382
	Низкая+умеренная /высокая /очень высокая	15 (9) / 41 (26) / 44 (28)	1 (3) / 6 (18) / 16 (47)	0,027
	Низкая+умеренная /высокая /очень высокая	50 (31) / 44 (28) / 65 (41)	5 (15) / 6 (18) / 23 (67)	0,002
	Низкая+умеренная /высокая /очень высокая	71 (45) / 70 (44) / 18 (11)	9 (26) / 20 (59) / 5 (15)	0,055
	Низкая+умеренная /высокая /очень высокая	62 (50) / 50 (40) / 13 (10)		
Доля пациентов с высокой/очень высокой группой риска согласно стратификации ESC 2021 на текущем ИТК	Иматиниб	17/25 (68%)	4/34 (12%)	0,060
	Нилотиниб	36/51 (71%)	12/34 (35%)	0,068
	Дазатиниб	20/26 (77%)	5/34 (15%)	0,078
	Понатиниб	28/44 (64%)	7/34 (21%)	0,056
	Бозутиниб	3 / 4 (75%)	0	0,106
	Асциминиб	3 / 7 (43%)	0	0,120
*Группа риска определена у 100 (63%) пациентов	PF-114	2 / 2 (100%)	1 (3%)	0,184
	Иматиниб	17/25 (68%)	4/34 (12%)	0,060
	Нилотиниб	36/51 (71%)	12/34 (35%)	0,068
	Дазатиниб	20/26 (77%)	5/34 (15%)	0,078
	Понатиниб	28/44 (64%)	7/34 (21%)	0,056
	Бозутиниб	3 / 4 (75%)	0	0,106
	Асциминиб	3 / 7 (43%)	0	0,120
	PF-114	2 / 2 (100%)	1 (3%)	0,184

*Группа риска определена у 100 (63%) пациентов

**Группа риска определена у 159 (100%) пациентов

***Группа риска определена у 159 (100%) пациентов

Сокращения: ИТК – ингибиторы тирозинкиназ, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, SCORE2 – Systematic Coronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP - Systematic Coronary Risk Evaluation 2 in older patients, ESC – European Society of Cardiology, HFA-ICOS - Heart Failure Association – International Cardio-Oncology Society, АТО – атеротромботические осложнения

Обнаруженные изменения в стромальных предшественниках из КМ больных ПНГ требуют дальнейшего изучения.

Заключение. Впервые получены данные о состоянии стромальных предшественников у больных ПНГ. Выявлены общие для КОЕф и ММСК изменения в экспрессии генов, а также отличия, специфичные для ПНГ с костномозговой недостаточностью.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 159 пациентов с ХМЛ, получающих терапию ИТК на протяжении минимум 6 мес. Оценивались демографические характеристики, сопутствующая СС-патология, категория СС-риска по шкале SCORE2, группа риска согласно стратификации Европейского общества кардиологов (ESC) 2021 года, группа риска кардиотоксичности по шкале HFA-ICOS; терапия ИТК, данные лабораторного и инструментального обследования сердца и сосудов; частота АТО. Определены предикторы осложнений и бессобытийная выживаемость (БСВ) у пациентов, имеющих различный СС-риск.

Результаты и обсуждение. Характеристика пациентов, включая анамнез приема ИТК, представлены в табл. 1. Структура зарегистрированных АТО ($n = 34$, 21,4% пациентов) представлена в табл. 2. Медиана времени от начала терапии ИТК, на фоне которого развилось АТО, до осложнения — 39,2 мес. (1,0–164,7). На фоне приема нилотиниба АТО развились у 14/34 пациентов (41%), понатиниба — у 9/34 больных (26%) ($p = 0,05$). Среди пациентов, у которых АТО развились на фоне приема понатиниба, 6 ранее получали нилотиниб (6/9, 67%). Достоверно чаще АТО выявлялись у пациентов с высокой и очень высокой категорией риска согласно ESC 2021 и HFA-ICOS (табл. 4). При однофакторном анализе предикторами развития АТО стали: возраст ($p = 0,013$), группа риска по шкалам ESC 2021 и HFA-ICOS (группа риска низкая/умеренная против высокая/очень высокая) ($p = 0,041$ и $0,009$ соответственно), достижение целевых показателей липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) через 6–12 мес. после начала терапии ИТК, на котором развилось АТО ($p = 0,006$), снижение плече-лодыжечного индекса (ПЛИ) $< 0,9$ через 6–12 мес. от начала терапии ИТК, на котором развилось АТО ($p = 0,009$), терапия нилотинибом в анамнезе ($p = 0,008$), факт приема нилотиниба, дазатиниба или понатиниба ($p = 0,000$, $0,014$, $0,000$ соответственно). В мультивариантной модели предикторами развития АТО стали: нецелевые показатели ЛПНП через 6–12 мес. после начала терапии ИТК, на фоне которого развилось АТО ($p = 0,007$), проводимая терапия нилотинибом ($p = 0,000$) и понатинибом ($p = 0,000$). 5-летняя БСВ в группе низкого/умеренного и высокого/очень высокого риска согласно стратификации СС-риска ESC 2021 составила 95 и 77% соответственно ($p = 0,03$). 5-летняя БСВ в группе низкого/умеренного и высокого/очень высокого риска согласно шкале HFA-ICOS составила 90 и 75% соответственно ($p = 0,03$) (рис.).

Заключение. У пациентов с ХМЛ АТО ассоциированы с исходно высоким СС-риском. Наиболее неблагоприятный кардиоваскулярный профиль показали нилотиниб и понатиниб. Полученные данные подчеркивают необходимость оценки СС-риска перед назначением ИТК и его динамического контроля.

Таблица 2. Атеротромботические осложнения у пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК

Атеросклеротические и тромбозмимические осложнения (n=34)	Число пациентов: n, % от 34 / 159
Стенокардия напряжения или иные варианты стабильной ишемической болезни сердца (ИБС)	5 (15 / 3)
Нестабильная стенокардия	1 (3 / 0,6)
Острый инфаркт миокарда	1 (3 / 0,6)
Атеросклероз периферических артерий (гемодинамически значимый)	5 (15 / 3)
Атеросклероз периферических артерий (гемодинамически не значимый)	8 (23 / 5)
Атеросклероз висцеральных артерий	1 (3 / 0,6)
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака (ТИА)	7 (20 / 4)
Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА)	1 (3 / 0,6)
Внезапная сердечная смерть (ВСС)	1 (3 / 0,6)
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)	2 (6 / 1)
Венозный тромбоз	1 (3 / 0,6)
Тромбоз периферических артерий	1 (3 / 0,6)

Сокращения: ИТК – ингибиторы тирозинкиназ, ХМЛ – хронический миелолейкоз

Таблица 4. Распределение АТО согласно группам риска SCORE2, ESC 2021, HFA-ICOS

Шкала	Низкий/умеренный риск (n; %)	Высокий риск (n; %)	Очень высокий риск (n; %)	P-value
SCORE2 / SCORE2-OP (риск не определен у 11 (32%))	1 (3%)	6 (18%)	16 (47%)	0,027
Категория кардиоваскулярного риска согласно ESC	5 (14%)	6 (18%)	23 (68%)	0,002
HFA-ICOS	9 (27%)	20 (59%)	5 (14%)	0,055

SCORE2-OP – Systematic Coronary Risk Evaluation 2 in older patients, ESC – European Society of Cardiology, HFA-ICOS – Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society, АТО – атеротромботические осложнения

Таблица 3. Профиль кардиотоксичности различных ИТК

Иматиниб		
Тип АТО	Количество АТО	Доза ИТК, на которой развилось АТО, мг
Стабильная стенокардия / иные варианты стабильной ИБС	1	400
ОНМК	2	400
ХСН	1	400
Тромбоз поверхностной вены	1	400
Нилотиниб		
Стабильная стенокардия / иные варианты стабильной ИБС	1	400
Атеросклероз периферических артерий гемодинамически значимый	2	400
	1	800
Атеросклероз периферических артерий гемодинамически не значимый	1	400
	3	600
	1	800
ОНМК	1	600
	2	800
Атеросклероз висцеральных артерий	1	800
Тромбоз периферических артерий	1	800
Дазатиниб		
Стабильная стенокардия / иные варианты стабильной ИБС	3	140
Атеросклероз периферических артерий гемодинамически не значимый	1	100
Попатиниб		
Нестабильная стенокардия	1	15
ОИМ	1	45
Атеросклероз периферических артерий гемодинамически значимый	1	45
ОНМК	2	15
ВСС	1	15
ТЭЛА	1	15
Атеросклероз периферических артерий гемодинамически не значимый	1	10
	1	30
PF-114		
Атеросклероз периферических артерий гемодинамически значимый	1	400

*1 АТО (хроническая сердечная недостаточность) развилось в периоде ремиссии без лечения (ранее пациент принимал иматиниб).
Сокращения: ИТК – ингибиторы тирозинкиназ, АТО – атеротромботические осложнения, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ВСС – внезапная сердечная смерть, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии

Рис.1А. Категория кардиоваскулярного риска согласно стратификации ESC 2021

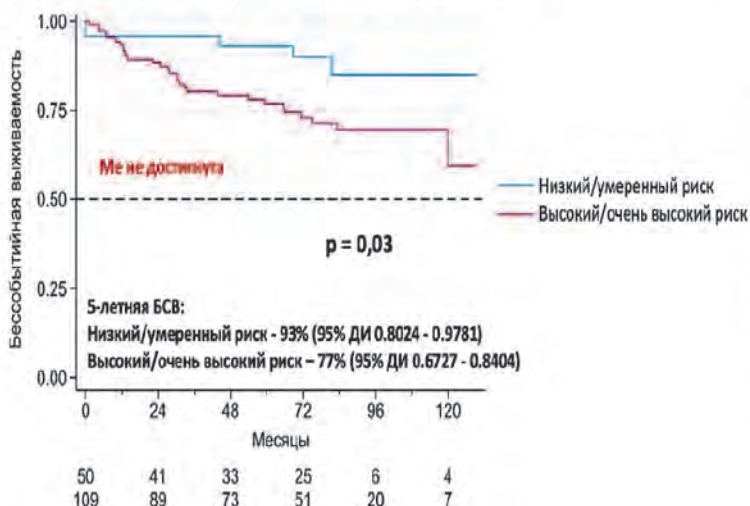


Рис.1Б. Группа риска кардиотоксичности согласно шкале кардиотоксичности HFA-ICOS

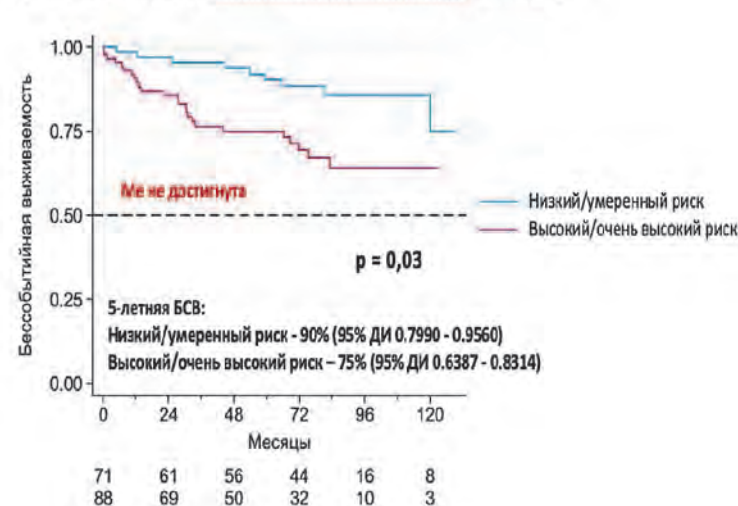


Рис. 10-летняя бессобытийная выживаемость пациентов, стратифицированных в различные категории СС-риска согласно ESC 2021 и категории риска развития кардиотоксичности согласно HFA-ICOS

Штыркова С.В.¹, Фидарова З.Т.^{1,2}, Кашлакова А.И.¹, Чабаяева Ю.А.¹, Куликов С.М.¹, Данишян К.И.¹, Троицкая В.В.^{1,2}, Паровичникова Е.Н.^{1,2}**ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПАРАРЕКТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СОВРЕМЕННЫХ ПРОГРАММ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ**¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Дефицит гранулоцитов, а также токсическое воздействие противоопухолевых препаратов на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и нарушение ее барьерной функции являются важнейшими факторами, определяющими развитие инфекции мягких тканей параректальной области (ИМТПО) у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови (ОЗСК).

Цель работы. Изучить вероятность развития аноректальных осложнений при различных вариантах опухолевых заболеваний системы крови и программах терапии.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 654 пациента (310 мужчин и 344 женщины) в возрасте от 18 до 85 лет (медиана 52 года), впервые госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с января 2019 г. по июнь 2020 г. с диагнозами: неходжкинская лимфома (НХЛ) (41,9%), множественная миелома (ММ) (26,15%), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (12,84%), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) (19,11%). Медиана наблюдения за больными составила 5,8 месяца. Изучались результаты 2846 программ противоопухолевого лечения: 2116 (74,4%) курсов химиотерапии, 730 (25,6%) — нехимиотерапевтические схемы. В остальных случаях ($n = 404$) применялись другие методы лечения.

Результаты и обсуждение. Заболевания прямой кишки зарегистрированы у 145 (22,17%) из 654 пациентов. ИМТПО диагностирована у 29 (4,48%) пациентов. Вероятность развития аноректальных заболеваний к 180-му дню терапии составила для пациентов с ОМЛ 31%, ОЛЛ — 29%, НХЛ — 23%, ММ — 9%. Значимое увеличение вероятности развития аноректальных заболеваний было отмечено при использовании в противоопухолевых схемах антрациклиновых антибиотиков (33% vs 18%, $p = 0,0004$), цитарабина (32% vs 20%, $p = 0,012$), метотрексата (58% vs 22%, $p = 0,019$). Увеличение частоты аноректальных осложнений развивалось в разные сроки в зависимости от варианта терапии (при применении антрациклиновых антибиотиков — после 30-го дня от начала терапии, цитарабина — после 60-го дня, а метотрексата — после 90-го дня), но во всех случаях сохранялось в течение всего срока наблюдения. Вероятность развития ИМТПО к 180-му дню была существенно выше у пациентов с острыми лейкозами (ОМЛ — 11%, ОЛЛ — 10%), чем у пациентов с НХЛ (2%) и ММ (1%) ($p = 0,0007$).

Заключение. Вероятность развития инфекции мягких тканей параректальной области, а также других аноректальных осложнений существенно выше у пациентов с острыми лейкозами, а также при реализации программ противоопухолевой терапии, включающих антрациклины, цитарабин и метотрексат.

Шухов О.А.¹, Лазарева О.В.¹, Ледовских Ю.А.³, Омеляновский В.В.³, Паровичникова Е.Н.^{1,2}**ОПРЕДЕЛЕНИЕ УСРЕДНЕННОЙ ПОТРЕБНОСТИ В ПРИМЕНЕНИИ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ**¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; ³ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России

Введение. В рамках совместной научной работы НМИЦ гематологии и ЦЭКМП по определению потребности в расходах системы здравоохранения на основную и сопроводительную терапию пациентов с отдельными наиболее значимыми опухолевыми заболеваниями системы крови (ОЗСК) с использованием современных методов диагностики, мониторинга и лечения согласно клиническим рекомендациям завершен этап работы по определению усредненной потребности в применении сопроводительной терапии и терапии осложнений.

Цель работы. Определить усредненную потребность в применении сопроводительной терапии и терапии осложнений при лечении основного заболевания по перечню 18 ОЗСК.

Материалы и методы. На первом этапе был проведен анализ источников сведений о сопроводительной терапии и терапии осложнений (СТИТО) ОЗСК и формирование на их основе блоков СТИТО при лечении основного заболевания. Сформированы следующие обобщенные блоки: профилактика инфекционных осложнений, лечение бактериальных инфекций, отдельные инфекции, требующие

особого лечения, лечение герпесвирусных инфекций, лечение инфекций, вызванных грибами, лечение геморрагических осложнений, профилактика и лечение тромботических нарушений у гематологических пациентов, терапия пациентов с остеодеструктивным синдромом, терапия прочих нарушений других органов и систем, сопроводительная терапия при проведении специфической терапии. Экспертами были сформированы и валидированы перечни лекарственных препаратов, необходимых при применении методов медицинского вмешательства, с целью СТИТО. Произведен расчет стоимости по конкретным заболеваниям и отдельным блокам СТИТО.

Результаты и обсуждение. Анализ итоговой стоимости СТИТО на одного пациента (на один пациенто-год) показал, что наиболее дорогостоящей является СТИТО следующих ЗСК: острый миелоидный лейкоз (5,49 млн руб.), множественная миелома (3,63 млн руб.), фолликулярная лимфома (3,62 млн руб.), а анализ общей итоговой стоимости СТИТО (всей популяции): множественная миелома (48 775 млн руб.), острый миелоидный лейкоз (32 953,9 млн руб.), агрессивные нефолликулярные лимфомы (27 702,1 млн руб.), фолликулярная лимфома (21 715,5 млн руб.), миелодиспластический синдром 12 934,4 млн руб., Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых... 12 262,9 млн руб., Лимфома Ходжкина 11 153,1 млн руб., Рb-негативные миелопролиферативные заболевания 7 054,4 млн руб., Нодальные Т-клеточные лимфомы 4 204,7 млн руб., Лимфома из клеток мантии 3 839,7 млн руб., Лимфома маргинальной зоны 2 425,4 млн руб., Макроглобулинемия Вальденстрема 910,7 млн руб., Острые лимфобластные лейкозы 590,0 млн руб., Волосатоклеточный лейкоз 490,4 млн руб., Хронический миелоидный лейкоз 345,2 млн руб., Грибовидный микоз 276,9 млн руб., Острый промиелоцитарный лейкоз 104,7 млн руб., Синдром Сезари 20,5 млн руб.). Наиболее затратные блоки СТИТО (на один усредненный пациенто-год): лечение и профилактика бактериальных (593 498 руб.), грибковых (280 415 руб.) инфекций, применение внутривенного иммуноглобулина (235 867 руб.). Итоговая стоимость сопутствующей терапии и терапии осложнений ЗСК на всю популяцию больных в год по перечню анализируемых нозологий составляет 189,6 млрд рублей (рисунок).

Заключение. Сопроводительная терапия является неотъемлемой частью программной терапии гемобластозов и лимфом и вносит существенный вклад в выживаемость больных после проведенного химиотерапевтического лечения. Наиболее затратной частью СТИТО является лечение и профилактика инфекционных осложнений — основных причин смертности у пациентов в ремиссии ЗСК. Расходы на сопроводительную терапию должны быть учтены в стоимости случая оказания медицинской помощи пациентам с ОЗСК, так как составляют существенную долю затрат на лечение и оказывают значимое влияние на его эффективность



Рис. Итоговая стоимость сопутствующей терапии и терапии осложнений опухолевых заболеваний системы крови на всю популяцию пациентов в год, млн руб.

Щемелева Е.Ю., Саломашкина В.В., Абрамова Т.В., Селиванова Д.С., Пшеничникова О.С., Сурин В.Л.

НАРУШЕНИЯ ЧИСЛА КОПИЙ ГЕНОВ АЛЬФА- И БЕТА-ЦЕПЕЙ ГЕМОГЛОБИНА И ГЕМОГЛОБИНЫ С ГИБРИДНЫМИ ЦЕПЯМИ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гемоглобины человека состоят из двух гомодимеров альфа- и бета-подобных цепей. Гены, кодирующие цепи гемоглобина, расположены двумя кластерами. Кластер генов, кодирующих альфа-подобные цепи (*HBZ*, *HBA1*, *HBA2*), расположен на 16-й хромосоме. Кластер генов, кодирующих бета-подобные цепи (*HBE1*, *HBG1*, *HBG2*, *HBD*, *HBB*), — на 11-й хромосоме. Внутри кластера гены расположены в порядке их экспрессии в ходе онтогенеза. Гены разных стадий возникли в результате ряда дупликаций предкового гена, вероятно, общего для обоих кластеров, вследствие чего гены глобиновых цепей и фланкирующие их области гомологичны. Такое строение может приводить к неравному кроссинговеру и, как следствие, изменению числа копий генов или появлению гибридных генов. Такие нарушения в генах цепей гемоглобина описаны в меньшей степени, чем точечные нуклеотидные замены. Это связано с относительно недавним развитием метода мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA), который сделал изучение изменения копийности генов без известных точек разрыва более доступным. Уменьшение числа копий приводит к талассемии, увеличение может при наличии сопутствующих талассемических мутаций модифицировать их фенотип. Появление гибридных генов приводит к синтезу аномальных гемоглобинов.

Цель работы. Описать варианты нарушений числа копий и появления гибридных генов в альфа- и бета-глобиновых кластерах для российской популяции.

Материалы и методы. Методом MLPA были выявлены нарушения альфа-кластера у 20 пациентов с альфа-талассемией, 2 пациентов — с легким течением бета-талассемии и 3 пациентов — с тяжелым течением бета-талассемии. В бета-глобиновом кластере нарушения были выявлены у 9 пациентов с талассемией и у 3 пациентов — с аномальным гемоглобином.

Результаты и обсуждение. Было выявлено шесть вариантов делеций в альфа-кластере (табл. 1 и 2). Все они описаны в литературе. Четыре из них (-a4.2(C), -a3.7(B), -a3.7(F), -a3.7(D)) связаны с неравным кроссинговером между генами *HBA1* и *HBA2*, оставшиеся (-MED1 и (-a)20.5) обусловлены другими механизмами. Два выявленных типа трипликации генов *HBA1* и *HBA2* также связаны с неравным кроссинговером и описаны в литературе. В бета-глобиновом кластере было выявлено четыре варианта делеций. Все они не связаны с неравным кроссинговером. Наиболее распространенной была описанная ранее сицилийская делеция. Остальные три встречены впервые. У двух пациентов выявлен гибридный ген *HBD/HBB*, связанный с синтезом аномального гемоглобина Lepore.

Заключение. Все нарушения, выявленные в альфа-глобиновом кластере, ранее описаны в литературе и для них уже разработаны системы диагностики методом секвенирования по Сэнгеру, что делает возможным проведение генетической диагностики в российской популяции без использования MLPA. В бета-глобиновом кластере,

напротив, несмотря на то что в российской популяции ярко выражена мажорная делеция описана в литературе и для нее разработана система детекции на основе секвенирования по Сэнгеру, присутствует значительная доля редких, не описанных ранее делеций, что делает диагностику для российской популяции крайне затруднительной без использования MLPA.

Таблица 1. Типы нарушений, выявленные в российской популяции

	Название	Точки разрыва	N хромосом
Бета-глобиновый кластер	SI	NG_000007.3:g.64336_77738del	7
	New1 (bf481)	NG_000007.3:g.70107_71912del	1
	New2 (bf1501)	NC_000011.10:g.5209260_5249391del	1
	New3 (bf1654)	NC_000011.10:g.[5215871_5224943]_ [5233032_5234583]del	1
	Hb lepore	NG_000007.3:g. (63033_64584)_[70727_71150]del	3
Альфа-глобиновый кластер	-a4.2(C)	NC_000016.10:g.169818_174075del	1
	-a3.7(B)	NG_000006.1:g.34311_38114del	1
	-a3.7(F)	NG_000006.1:g.33103_36906del	2
	-a3.7(D)	NG_000006.1:g.34247_38050del	15
	-MED1	NC_000016.10:g.162862_180269delins[A;125806_125933inv;CTACA]	2
	(-a)20.5	NG_000006.1:g.18201_37870del	16
	aaaanti3.7(F)	NG_000006.1:g.33103_36906dup	2
	aaaanti3.7(D)	NG_000006.1:g.34247_38050dup	1

Таблица 2. Генотипы пациентов, выявленные в ходе исследования

	Изменение числа копий	Патогенные варианты в гене HBB	N пациентов
Альфа-глобиновый кластер	-a3.7(F)/N	CD5 [-CT]/N	1
	-a3.7(D)/N		1
	-a3.7(D)/N	CD8 [-AA]/IVSI+6 [T>C]	1
	-a3.7(B)/-a3.7(D)		1
	(-a)20.5/-a3.7(D)		12
	(-a)20.5/-a3.7(F)		1
	(-a)20.5/N		2
	(-a)20.5/-a4.2(C)		1
	--MED1/N		2
	aaaanti3.7(F)/N	CD8 [-AA]/N	2
Бета-глобиновый кластер	aaaanti3.7(D)/N	IVSI+1 [G>A]/N	1
	SI/SI		1
	SI/N		4
	SI/N	IVSI+1 [G>A]/N	1
	New1/N		1
	New2/N		1
	New3/N		1
	Hb lepore/N		3

Эстрина М.А., Куга П.С., Кулагина И.И., Митина С.В., Богомольный М.П., Бабенко Е.В., Городнова М.А., Алянский А.Л., Певцов Д.Э.

ВЫБОР ПРОТОКОЛА ЗАГОТОВКИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ. ОПЫТ НИИ ДОГИТ ИМ. Р.М. ГОРБАЧЕВОЙ

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из наиболее эффективных методов лечения гематологических, онкологических, миело- и лимфопролиферативных, наследственных и аутоиммунных заболеваний. Нет трансплантата — нет трансплантации.

Цель работы. Оценка эффективности и безопасности и критерии выбора протокола (MNC, cMNC) заготовки гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (ГСКПК).

Материалы и методы. За период с 01.01.2022 по 31.10.2025 в НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой была выполнена заготовка ГСКПК у 510 пациентов (из которых <18 лет 136 (26,67%) чел.) и у 673 аллогенных доноров. Медиана возраста для всех пациентов составила 43,7 года (8 мес. — 73 года), для пациентов <18 лет — 7,2 года (8 мес. — 17,9

года), для аллогенных доноров — 37,6 года (7–69 лет). Распределение аллогенных доноров по полу: 317 жен. (47,1%) (2022 г. — 76 (49,7%), 2023 г. — 78 (43,3%), 2024 г. — 89 (48,4%), 2025 г. — 74 (47,4%)), 356 мужчин (52,9%). Заготовка ГСКПК проводилась на сепараторе клеток крови Spectra OPTIA ($n = 1604$) по протоколам MNC ($n = 1385$ (86,3%)) и cMNC ($n = 219$ (13,7%)). Сосудистый доступ: у пациентов — 100% центральные вены (ЦВК); у доноров: периферические вены — $n = 473$ (70,3%), ЦВК $n = 200$ (29,7%) (ЦВК 2022 г. $n = 55$ (34,6%), 2023 г. $n = 61$ (33,89%), 2024 г. $n = 51$ (27,72%), 2025 г. $n = 33$ (21,2%)). Подсчет клеток CD34⁺ проводился методом проточной цитометрии.

Результаты и обсуждение. За указанный период было выполнено 727 аферезов ГСКПК у пациентов (заготовлен трансплантат на 641 ауто-ТГСК) и 877 заготовок у аллогенных доноров (получен

трансплантат на 698 алло-ТГСК). По протоколу MNC у 396 пациентов выполнено 597 (82,2%) аферезов ГСКПК, у 578 доноров проведено 772 (88%) аферезов ГСКПК. По протоколу сMNC у 114 пациентов проведено 130 (17,8%) аферезов ГСКПК (пациенты < 18 лет: по протоколу сMNC 59 (169 всего) (34,9%): 2022 г. — 6 (12%), 2023 г. — 8 (19,5%), 2024 г. — 26 (52%), 2025 г. — 19 (67,9%)). По протоколу сMNC у 97 доноров проведено 105 (12%) аферезов ГСКПК (2022 г. — 0, 2023 г. — 13 (5,6%), 2024 г. — 32(13,6%), 2025 г. — 60 (30,2%)). По CD34⁺ по протоколу MNC в среднем заготовлено за один аферез: у пациентов — $3,62 \pm 1,94$ (0,8–22)×10⁶/кг веса реципиента (у пациентов <18 лет — $4,65 \pm 1,9$ (0,8–22)×10⁶/ кг веса реципиента); у доноров — $5,72 \pm 2,3$ (0,9–32)×10⁶/ кг веса реципиента. Количество CD34⁺ по протоколу сMNC в среднем за один аферез

составило: у пациентов — $3,76 \pm 1,91$ (1,2–24)×10⁶/кг веса реципиента (у пациентов <18 лет — $5,02 \pm 1,7$ (1,2–24)×10⁶/кг веса реципиента); у доноров — $5,6 \pm 1,9$ (0,7–26)×10⁶/кг веса реципиента. Осложнения (дисэлектролитемия), связанные с проведением заготовки, зафиксированы: по протоколу MNC: у 57 (14,4%) пациентов; у 22 (3,8%) доноров; по протоколу сMNC: у 12 (10,5%) пациентов, у 3 (3,1%) доноров.

Заключение. Оба протокола заготовки ГСКПК на сепараторе клеток крови Spectra OPTIA эффективны и безопасны. Использование протокола сMNC позволяет снизить частоту постановки ЦВК у аллогенных доноров. В каждой клинической ситуации может быть выбран тот или иной протокол. Наши критерии выбора протокола заготовки ГСКПК сMNC: лейкоферез у детей массой менее 30 кг, пациенты и доноры с «сомнительным» сосудистым доступом.

Юдинцева О.С., Кожокарь П.В., Цветкова Л.А., Рахманова Ж.З., Быкова Т.А., Антонова Т.В., Паина О.В., Семенова Е.В., Зубаровская Л.С.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕАКТИВАЦИЮ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Реактивация герпесвирусов (цитомегаловирус — ЦМВ, вирус Эпштейна — Барр — ЭБВ, герпесвируса человека 6-го типа — ГВЧ-6) остается важной проблемой у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Выявить клинико-гематологические и трансплантационные факторы вирусных реактиваций у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 210 детей с ОЛЛ (медиана возраста — 9 лет), получивших первую алло-ТГСК в 2018–2024 гг. Ежедневный мониторинг ЦМВ, ЭБВ и ГВЧ-6 проводили методом количественной ПЦР до +100 дня. Статистический анализ выполнен с использованием метода Каплана — Мейера, точного теста Фишера, регрессии Кокса и анализа конкурирующих рисков ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. Реактивация хотя бы одного герпесвируса выявлена у 65,0% пациентов: ЦМВ — у 57,0%, ГВЧ-6 — у 58,0%, ЭБВ — у 39,0%; микст-инфекции — у 22,9%. Медианы времени реактивации: ГВЧ-6 — Д+29, ЦМВ — Д+35, ЭБВ — Д+53. Наиболее

значимыми предикторами реактивации оказались тип донора и степень НЛА-несовместимости. При гаплоидентичных трансплантациях частота реактивации ГВЧ-6 составила 44,3% против 13,0% при полностью совместимых донорах ($p = 0,0001$), соотношение рисков — 4,81 (95% ДИ: 1,94–11,88), рис. 1. При НЛА-несовместимости ГВЧ-6 выявляли у 42,9% пациентов против 10,5% при полной совместимости ($p = 0,0001$). Реактивация герпесвирусов была обнаружена у 98 пациентов (69%) в случае донора старше 29 лет и у 39 пациентов (57,3%) в случае донора младше 29 лет, $p = 0,0979$. Реактивация HHV-6 отмечена у 59% пациентов с донорами старше 29 лет и у 30,8% — с донорами младше 29 лет ($p = 0,05$). При применении миелоаблативных режимов кондиционирования (MAC) реактивация отмечена у 70% ($n = 91$), при RIC — у 80% пациентов ($n = 46$ из 58; 30,9%), $p = 0,164$. Частота реактивации герпесвирусов была выше у пациентов, получавших моноклональные антитела до алло-ТГСК (70% vs 61,2%, $p = 0,257$). Пол, возраст реципиента, иммунофенотип ОЛЛ, статус заболевания, источник трансплантата, АВО-несовместимость и тип профилактики РТПХ статистически не влияли на риск реактивации ($p > 0,05$), рис. 2.

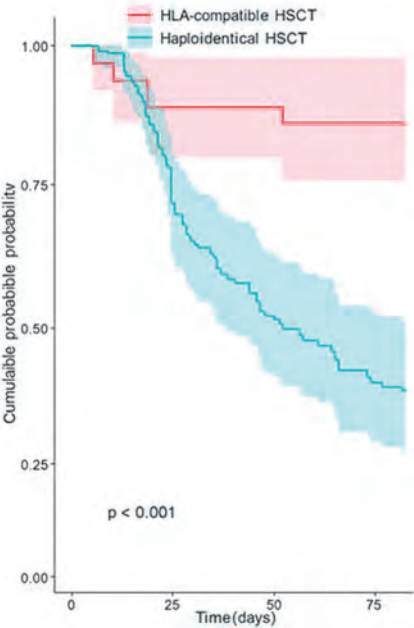


Рис. 1. Кумулятивная частота реактивации ГВЧ-6 в зависимости от типа донора. Метод Каплана — Мейера с анализом конкурирующих рисков ($p < 0,001$)

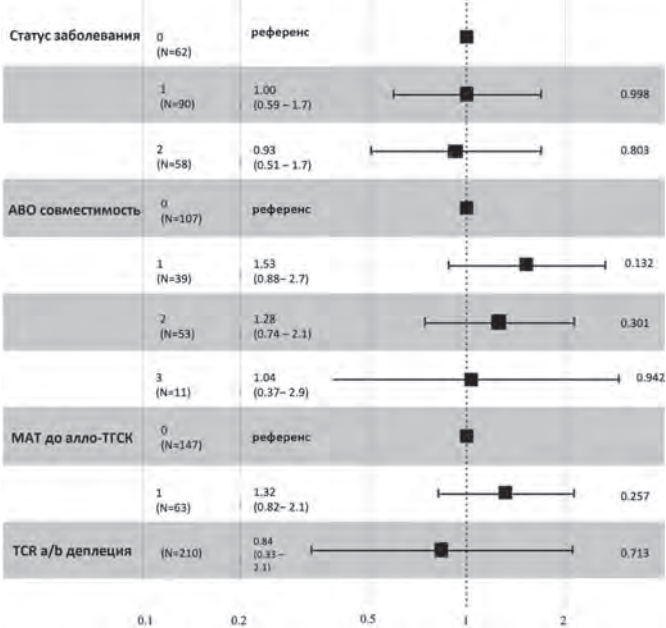


Рис. 2. Многофакторный анализ предикторов реактивации герпесвирусных инфекций у пациентов после алло-ТГСК

Заключение. Реактивация герпесвирусов у детей с ОЛЛ после алло-ТГСК выявлялась в 65% случаев. Наиболее значимыми факторами вирусных реактиваций, особенно ГВЧ-6, являлись гаплоидентичный тип донор и НЛА-несовместимость, а также возраст донора старше 29 лет. У пациентов, получивших предшествующую терапию моноклональными антителами, отмечалась тенденция к повышению частоты вирусных реактиваций. Аналогичная тенденция отмечена и при использовании RIC. Клинико-гематологические характеристики реципиента не оказывали статистически значимого влияния. Полученные данные подчеркивают необходимость усиленного вирусологического мониторинга и раннего начала превентивной противовирусной терапии у реципиентов гаплоидентичных и НЛА-несовместимых трансплантатов, а также у пациентов, получивших моноклональные антитела до алло-ТГСК.

Юсупов Т.Р.¹, Кислова М.И.¹, Дмитриева Е.А.¹, Кобзев Ю.Н.¹, Лобань А.П.¹, Гладышева М.А.², Обухова Т.Н.², Бидерман Б.В.², Судариков А.Б.², Птушкин В.В.¹, Никитин Е.А.¹

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРАНСФОРМАЦИИ РИХТЕРА: 15-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

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

Введение. Трансформация Рихтера (ТР) при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом, а стандартные химиотерапевтические подходы (ХИТ) часто обеспечивают ограниченную длительность контроля заболевания.

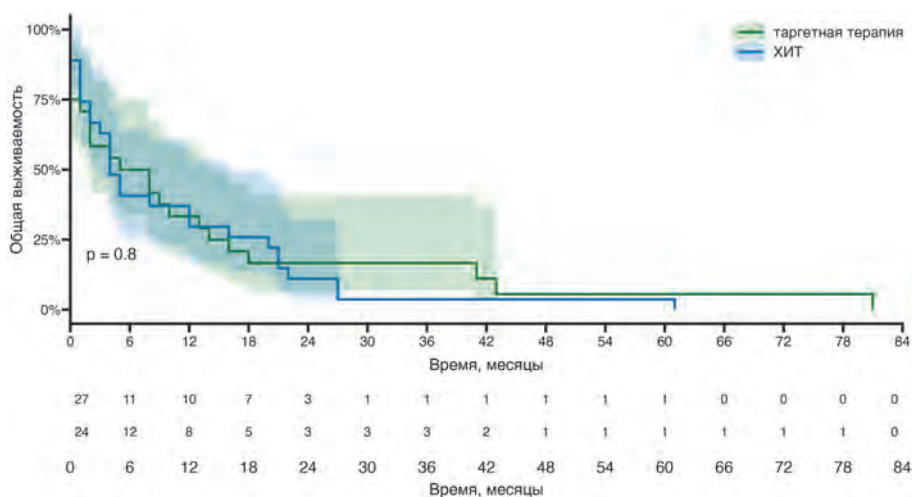
Цель работы. Охарактеризовать клинический профиль пациентов с ТР, варианты лечения и исходы в условиях одного центра.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одноцентровое исследование 63 пациентов с ТР, получавших лечение в ММНКЦ им. С. П. Боткина с 2010 по 2025 год. ОВ рассчитывали от даты установления диагноза ТР до смерти или последнего контакта. Таргетные препараты (Т) в 1-й линии терапии ТР определяли по наличию в схеме ингибиторов тирозинкиназы Брутона, венетоклакса, ингибиторов контрольных точек или обинутузумаба.

Результаты и обсуждение. В когорту были включены 41 мужчина и 22 женщины; медианный возраст на момент трансформации составил 64 года (разброс 40–91). Семь пациентов (11%) не получали терапию ХЛЛ до установления диагноза ТР. Гистологическое подтверждение ТР проведено у 45/63 (71,4%). По данным регистра диффузная В крупноклеточная лимфома у 42 пациентов, вариант ТР в лимфому Ходжкина — у 2; экстранодулярная плазмобластная лимфома EBER-негативная — 1. Медиана числа линий терапии ХЛЛ до трансформации — 4 (разброс 0–10), медиана числа линий терапии трансформации — 1 (разброс 0–7). Время от постановки диагноза ХЛЛ до ТР составило медиану 59 месяцев (разброс 0–227). Время от начала 1-й линии терапии ХЛЛ до ТР составило медиану 37,5 месяца (разброс 0–153). Медиана общей выживаемости от момента постановки диагноза ТР составила 5,62 месяца, 1-летняя выживаемость — 36%. Делеция 17p выявлена у 14/36 обследованных (38,9%), делеция 11q — у 9/26 (34,6%), делеция 13q — у 8/26 (30,7%), трисомия 12 — у 4/26 (15,4%). Мутации TP53 были выявлены у 10/14 (71,4%) пациентов. У 100% (30/30 пациентов) пациентов был определен немутированный статусIGHV. Исследование клональной связанности было проведено у 5 пациентов, из которых она была установлена у 4. В 1-й линии терапии трансформации Т применялись у 24 (38,1%) пациентов, ХИТ — 27 (42,8%), лучевая терапия — у 3 (4,8%), хирургическое

лечение — у 2 (3%). У 21/24 (87,5%) пациентов получили Т в 1-й линии ТР и применяли Т для лечения ХЛЛ, тогда как 17/27 (63%) получили ХИТ для ТР, но применяли Т для терапии ХЛЛ. Семь пациентов (11%) не смогли начать терапию по тяжести состояния. У 2 пациентов была проведена алло-ТГСК, оба достигли полной ремиссии, 1 проведено CAR-T. Медиана общей выживаемости от момента установления диагноза ТР в группе с Т составила 13 месяцев, тогда как в группе ХИТ — 12,5 месяца ($p = 0,8$) (рисунок). Количество линий терапии ХЛЛ в анамнезе, использование Т для лечения ХЛЛ, возраст на момент постановки диагноза ТР не оказали влияния на результаты ($p > 0,05$).

Заключение. Данное описательное исследование раскрыло проблемы гармонизации оценки гистологического материала ТР с определением клональности, рационального выбора терапии 1-й линии с включением Т у пациентов с ТР. Остается открытым вопрос оптимальной тактики ведения пациентов, особенно молодого возраста, с целью подготовки к проведению алло-ТГСК и CAR-T в качестве консолидации.



Яковлева Е.В.¹, Яструбинская О.И.¹, Андреев Н.В.¹, Зозуля Н.И.^{1,2}

ТРОМБОЗЫ У БОЛЬНЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ДЕФИЦИТАМИ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Играет ли дефицит фактора свертывания крови прогностическую роль в отношении тромбозов — вопрос дискуссионный. На сегодня исследования показывают, что при гемофилии частота тромботических событий такая же, как и в общей популяции. Ряд факторов свертывания крови имеют multifunctional роль в гемостазе, участвуя в противоположных процессах (свертывания, антикоагуляции, фибринолиза), поэтому тромбозы могут быть в том числе клиническим проявлением некоторых наследственных коагулопатий.

Цель работы. Охарактеризовать группу больных с наследственными дефицитами факторов свертывания крови, имеющих в анамнезе тромбозы.

Материалы и методы. Группу исследования составили 26 больных (16 мужчин и 10 женщин) с наследственными дефицитами факторов свертывания крови и тромбозами.

Результаты и обсуждение. Средний возраст больных составил 54 года (24–86). Средний возраст больных на момент случившегося тромбоза составил 47 лет (19–80). У 26 больных состоялось 27 тромботических событий. Спектр тромботических событий

представлен в 63% случаев венозными тромбозами (у 17 больных), в 37% случаев — артериальными (у 10 больных). У одного больного гемофилией В состоялся и артериальный, и венозный тромбоз. Среди 26 больных — 8 больных с наследственным нарушением образования фибриногена, 6 больных — с гемофилией А, 5 больных — с гемофилией В, 3 больных — с гипопроконвертинемией, 2 — с болезнью Виллебранда, 2 больных — с дефицитом XII фактора свертывания крови. Два случая оказались фатальными: тромбоэмболия легочной артерии у больного с гиподисфибриногемией и острый инфаркт миокарда у больного с гипопроконвертинемией. Были оценены протромботические факторы риска в исследуемой группе: гипертоническая болезнь и гиперлипидемия — у 8 (31%) больных, избыточная масса тела — у 5 (19%) больных, оперативные вмешательства — у 4 (15%), наличие венозного катетера — у 3 (12%), сахарный диабет — у 4 (15%) больных, прием КОК — у 2 (8%), инфекционный процесс — у 2 (8%), цирроз печени — у 1 больного (4%). У 4 (15%) больных тромбозы случились на фоне интенсивной гемостатической терапии в периоперационном периоде.

Заключение. В группе наследственных коагулопатий венозные тромбозы преобладают над артериальными. Среди больных с дефицитами факторов свертывания крови наиболее часто тромбозы встречаются у больных с нарушением образования фибриногена.

У большинства больных развитие тромбоза ассоциировано с наличием дополнительных протромботических факторов. У 15% больных возможна связь тромботических событий с интенсивной гемостатической терапией.

Яковлева Ю.С., Цвирко К.С., Власова Ю.Ю., Бабенко Е.В., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Морозова Е.В., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

РОЛЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С БЛАСТНЫМ КРИЗОМ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА В ЭРУ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Прогноз пациентов с бластным кризом хронического миелолейкоза (БК ХМЛ) остается крайне неудовлетворительным в эру ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Медиана общей выживаемости (ОВ) не превышает 12 месяцев. Роль и время выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остаются неопределенным.

Цель работы. Целью данного исследования было оценить исходы пациентов с БК ХМЛ в зависимости от выполнения алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 170 пациентов с БК ХМЛ, наблюдающихся в центре НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период с 2001 по 2025 г. Диагноз БК ХМЛ верифицирован на основании критериев ВОЗ-2022. 79 пациентов (46%) получили алло-ТГСК, у 91 пациента (54%) не проводилась алло-ТГСК. Обе группы сопоставимы по основным биологическим характеристикам: наличие дополнительных хромосомных aberrации (ДХА) ($p = 0,4$); комплексного кариотипа / 3q26 ($p = 0,3$); мутаций BCR::ABL1 ($p = 0,5$); экстрамедуллярных поражений (ЭМ) ($p = 0,4$).

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения 63,3 месяца (57,1–69,5) 5-летняя ОВ во всей когорте пациентов составила 26,5%

(95% ДИ: 19,5–33,8). Медиана ОВ пациентов с алло-ТГСК (ландмарк-анализ 6 месяцев от развития БК) — 60 месяцев (95% ДИ: 16,3 — не достигнуто), в группе без алло-ТГСК — 21,4 месяца (95% ДИ: 7,7 — не достигнуто) ($p = 0,044$). Выполнение алло-ТГСК в первые 10 месяцев от БК не демонстрировало влияния на улучшение ОВ ($p = 0,3$) (рисунок). ДХА (ОР 3,1, 95% ДИ: 1,7–5,8, $p < 0,001$), комплексный кариотип / 3q.26 (ОР 2,8, 95% ДИ: 1,5–5,1, $p = 0,001$) негативно влияли на ОВ по данным однофакторного анализа. Возраст, время развития БК (БК *de novo* / из предшествующей хронической фазы), иммунологический вариант БК, мутации BCR::ABL1, ЭМ не влияли на ОВ. При проведении многофакторного анализа только алло-ТГСК продемонстрировала влияние на улучшение ОВ (ОР 0,3, 95% ДИ: 0,2–0,4, $p < 0,001$). ДХА сохраняли негативное влияние на ОВ (ОР 1,9, 95% ДИ: 1,3–2,8, $p = 0,002$).

Заклучение. Прогноз пациентов с ХМЛ БК неутешительный в эру ИТК. Алло-ТГСК улучшает результаты терапии. Выполнение алло-ТГСК в первые 6 месяцев от БК демонстрирует наилучшие результаты. Необходимо своевременное направление пациентов в трансплантационный центр.

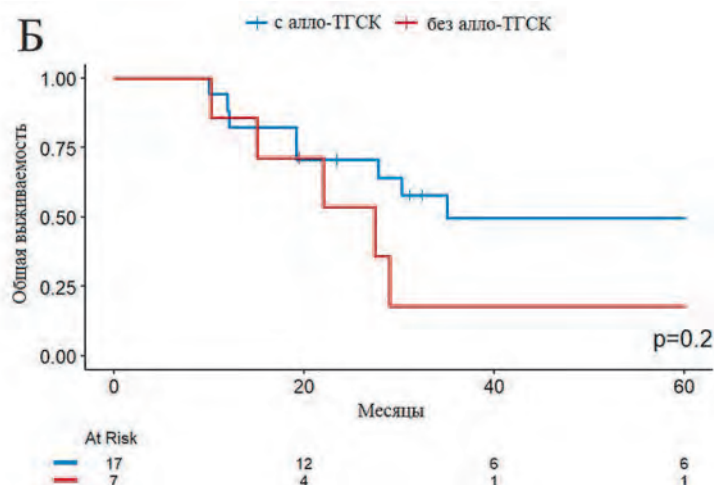
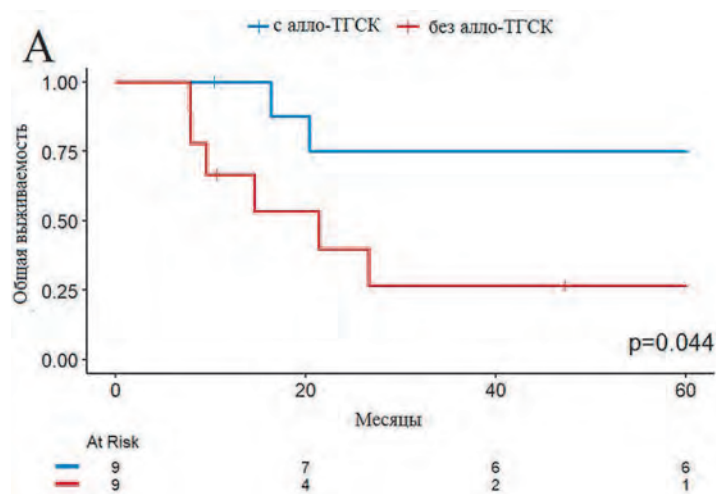


Рис. ОВ пациентов с ХМЛ БК в зависимости от времени выполнения алло-ТГСК (ландмарк-анализ): А — ландмарк-анализ 6 месяцев от развития БК. Б — ландмарк-анализ 10 месяцев от развития БК