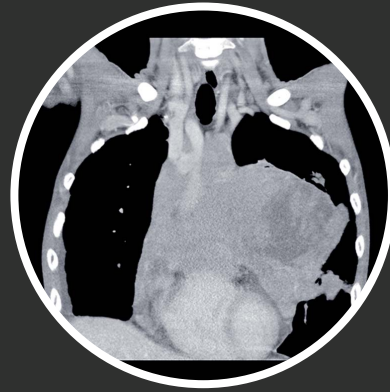
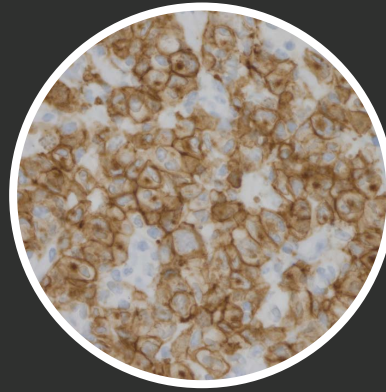
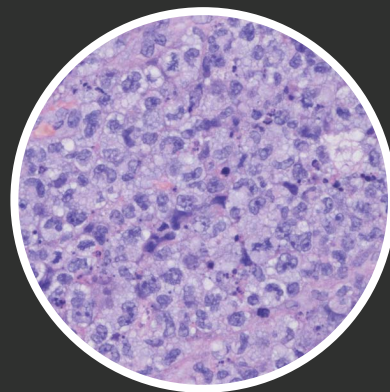
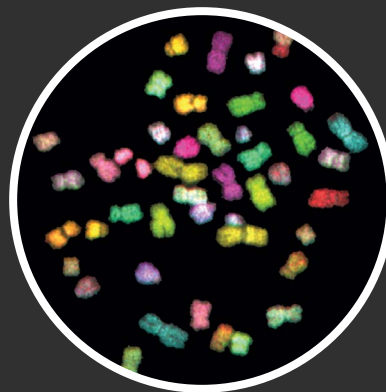
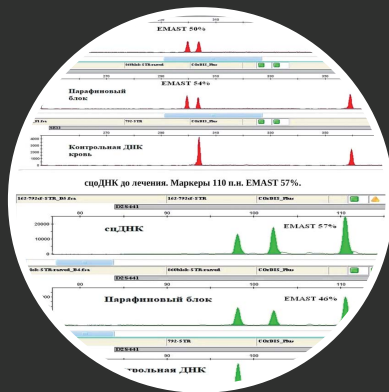
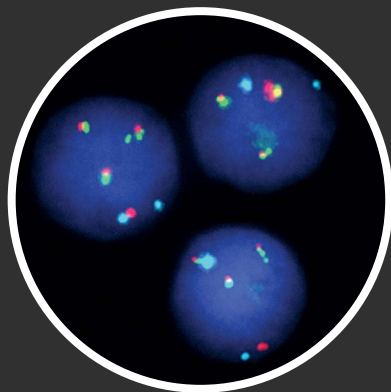
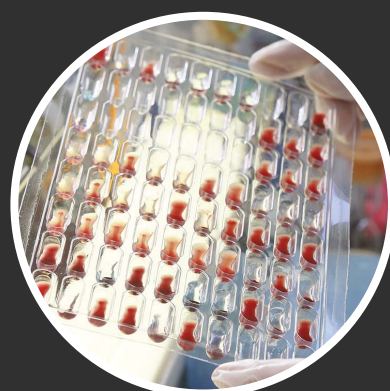
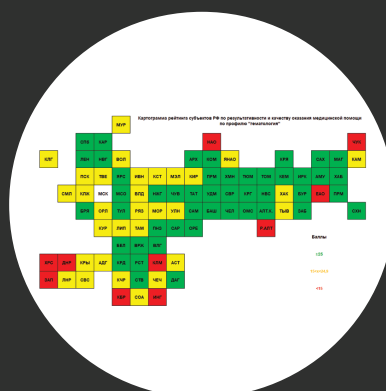
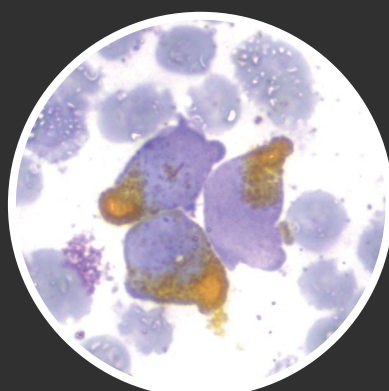
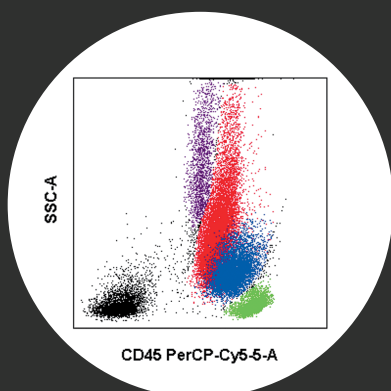


ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ
69.2. 2024

RUSSIAN JOURNAL
OF HEMATOLOGY AND
TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)





*Глубокоуважаемые коллеги,
читатели
и участники Конгресса!*

Представленные в этом сборнике материалы Объединенного VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России являются итогом работы большой и дружной команды врачей и ученых. За два года, прошедших с прошлого Конгресса, появился новый опыт, новые технологии, новые методы диагностики и лечения, что, несомненно, требует совместного осмысления и обсуждения. Существенные изменения нормативных правовых актов определили новые направления деятельности трансфузиологической службы: обеспечение производителей лекарственных средств плазмой крови и развитие Федерального регистра доноров костного мозга.

Объединение Конгресса гематологов и Конгресса трансфузиологов стало уже доброй традицией. Гематология и переливание крови существуют как единая научная специальность. У нас много общих тем: совершенствование трансфузионной терапии, афферезные методы лечения, разработка клеточных технологий, ведение регистра доноров костного мозга. Успех в лечении пациентов возможен только в результате тесного взаимодействия гематологической и трансфузиологической служб и совместного научного поиска.

Темы докладов Конгресса охватывают все области гематологии и трансфузиологии: лейкозы и лимфомы, редкие болезни, безопасность компонентов донорской крови, клиническое использование компонентов у взрослых и детей, лабораторные исследования, клеточную терапию, клинические испытания новых препаратов, вопросы организации здравоохранения. Кроме секционных и пленарных заседаний запланированы образовательные лекции и экспертные советы. Предусмотрены онлайн-трансляция и дискуссии с участием дистанционных лекторов.

На пленарных заседаниях фокус будет сделан на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, современные клеточные технологии, которые в России используются пока лишь только в нескольких крупных центрах. Будут рассмотрены стратегии импортозамещения и развития национальной фармацевтической и медицинской промышленности, актуальные вопросы донорства, а также совершенствования системы медицинского образования и кадрового обеспечения. В перспективе стоит задача создать сеть экспертных гематологических центров, владеющих современными клеточными технологиями и выполняющих весь спектр научных, диагностических и лечебных мероприятий, включая выхаживание, купирование осложнений, разработку клинических рекомендаций.

По традиции первый день работы Конгресса будет посвящен разработкам, которые будут представлены на сателлитных симпозиумах российских и зарубежных фармацевтических компаний, ориентированных на российский рынок.

Опытом работы организации и развития донорства, производства биотехнологической продукции поделятся ведущие специалисты службы крови Республики Беларусь, Казахстана, Узбекистана и Киргизской Республики.

Отдельная сессия будет посвящена административным и нормативно-правовым вопросам организации медицинской помощи по профилю «гематология», вопросам работы НМИЦ как координатора гематологической службы России.

Объединенный конгресс гематологов и трансфузиологов России предоставляет уникальную площадку междисциплинарного взаимодействия, задает направление для дальнейшего развития, формирует единое прогрессивное информационное пространство.

Е. Н. Паровичникова,

председатель организационного комитета VII Конгресса гематологов России,
генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
главный редактор журнала «Гематология и трансфузиология»,
доктор медицинских наук

Т. В. Гапонова,

председатель организационного комитета IV Конгресса трансфузиологов России,
первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии»
Минздрава России,
доктор медицинских наук

СОДЕРЖАНИЕ

Материалы докладов VII Конгресса гематологов и IV Конгресса трансфузиологов России

Абдулхаликова З. К., Барабанщикова М. В., Власова Ю. Ю., Цветков Н. Ю., Джиоев С. М., Корольков А. Ю., Байков В. В., Морозова Е. В. СПЛЕНЭКТОМИЯ КАК ЭТАП ПОДГОТОВКИ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОФИБРОЗОМ ПЕРЕД АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК	21	Габеева Н. Г., Бидерман Б. В., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Смолянинова А. К., Щецова О. О., Татарникова С. А., Чабаяева Ю. А., Куликов С. М., Галстян Г. М., Конопля Н. Е., Боголюбова-Кузнецова А. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Судариков А. Б., Звонков Е. Е. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ АГРЕССИВНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ (АВЛ) С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TP53	29
Абдулхаликова З. К., Барабанщикова М. В., Калининченко В. А., Лисукова Е. В., Бархатов И. М., Байков В. В., Морозова Е. В., Кулагин А. Д. ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ СИСТЕМНОГО МАСТОЦИТОЗА: ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В НИИ ДОГТ им. Р.М. ГОРБАЧЕВОЙ	21	Гилязитдинова Е. А., Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Колошейнова Т. И., Лукина Е. А., Моисеева Т. Н., Кохно А. В., Шатохина Е. А., Двирник В. Н., Ковригина А. М., Судариков А. Б. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВАРИАНТОВ СИСТЕМНОГО МАСТОЦИТОЗА	30
Абрамова Т. В., Мангасарова Я. К., Селиванова Д. С., Пшеничникова О. С., Абдурашидова Р. Р., Сурин В. Л. ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНОВ B2M И CD58 У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ	22	Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Давыдкин И. Л. ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ: НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНАЯ КОМБИНАЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ИНДОЛЕНТНЫМИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ	30
Абрамова А. В., Фидарова З. Т., Михайлова Е. А., Лучкин А. В., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	22	Голобоков А. В., Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Мишин Г. В., Сампиев М. С., Содыкова Н. В., Петровский Д. Ю., Королева А. А., Ким А. Ю., Ражаева М. У. МЕТОДЫ РЕВИЗИОННОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИЕЙ	31
Азимова М. Х., Буланов А. Ю., Костин А. И., Дмитриева М. А., Клычникова Е. В. ОСОБЫЕ ФОРМЫ ТРОМБОЦИТОПЕНИЙ В ПРАКТИКЕ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА	23	Горенкова Л. Г., Мангасарова Я. К., Багова М. О., Ковригина А. М., Кравченко С. К., Клебанова Е. Е., Магомедова А. У., Нестерова Е. С., Марголин О. В., Звонков Е. Е. КАК Я ЛЕЧУ ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ?	31
Алешина О. А., Котова Е. С., Исинова Г. А., Васильева А. Н., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Троицкая В. В., Гальцева И. В., Двирник В. Н., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Чабаяева Ю. А., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н. РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОЙ ФАЗЫ ОЦЕНОЧНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «ОЛЛ-2016m» ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ R_H-НЕГАТИВНЫМИ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ	23	Грачев А. Е., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Цой Ю. А., Королева Д. А., Шухов О. А. ТЕРАПИЯ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОЖЕ 65 ЛЕТ С ФАКТОРАМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА	32
Астанина А. В., Пшонкин А. В., Жарков П. А., Серегина Е. А. РИСК РАЗВИТИЯ ГЕМОРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ — МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?	24	Гурьянова М. А., Шухов О. А., Чельшева Е. Ю., Петрова А. Н., Быкова А. В., Немченко И. С., Гаврилова Л. В., Степанова Е. А., Цыба Н. Н., Туркина А. Г. ВОЗМОЖНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ТЕРАПИИ СНИЖЕННЫМИ ДОЗАМИ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ	32
Бальжанова Я. Б., Лукьянова И. А., Грибанова Е. О., Фидарова З. Т., Алешина О. А., Кравченко С. К., Мангасарова Я. К., Лукина Е. А., Двирник В. Н., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. ТЕРАПИЯ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ	24	Данилова О. Е., Гиматдинова Г. Р., Давыдкин И. Л., Хайретдинов Р. К. КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
Батров П. А., Киценко Е. А., Сабиров К. Р., Соболева О. А., Сысоева Е. П., Авербух О. М., Клименко Е. С., Данишян К. И., Лукина Е. А. ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С R_H-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	25	Двирник В. Н., Захарько Е. И., Рыбкина Е. Б., Дрокова Д. Г., Лавришинец К. А., Сергеева А. М., Наумова И. Н., Чулкова А. А., Кохно А. В. АЛГОРИТМ ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОМОНОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА, ВКЛЮЧАЮЩИЙ АНАЛИЗ СУБПОПУЛЯЦИЙ МОНОЦИТОВ С КЛАССИЧЕСКИМ И НЕКЛАССИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ	34
Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Афанасьева К. С., Бейнарович А. В., Рогачева Ю. А., Синяев А. А., Смыкова О. Г., Цветков Н. Ю., Канунников М. М., Волков Н. П., Жоголев Д. К., Попова М. О., Эстрина М. А., Алянский А. Л., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Кулагин А. Д. АЛЛОГЕННАЯ ТГСК У ПАЦИЕНТОВ ОМЛ В ВОЗРАСТЕ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ	25	Джулакян У. Л., Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Менделеева Л. П., Троицкая В. В., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н. ЭКСПЕРТИЗА КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ: ВОПРОСЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ»	35
Будаева И. Г., Шатилова А. А., Бадаев Р. Ш., Сиordia Н. Т., Петров А. В., Точеная Е. Н., Кулемина О. В., Миролюбова Ю. В., Богданов К. В., Никулина Т. С., Ломаиа Е. Г., Алексеева Ю. А., Гиршова Л. Л. ПРИМЕНЕНИЕ НЕИНТЕНСИВНЫХ ТАРГЕТНЫХ РЕЖИМОВ В КАЧЕСТВЕ «БРИДЖ-ТЕРАПИИ» К АЛЛО-ТГСК У ПАЦИЕНТОВ С Р/Р ОМЛ	26	Джулакян У. Л., Коробкова А. А., Бойко Н. В., Левченко О. К., Гапонова Т. В. ПОДГОТОВКА КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ КАДРОВ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ»	36
Виноградова О. Ю., Мурзабекова М. А., Панкрашкина М. М., Шихбабаева Д. И., Неверова А. Л., Черников М. В., Кобзев Ю. Н., Малахо С. Г., Попова А. Г., Косенкова В. П., Егорян Л. Б., Кречетова А. В., Птушкин В. В. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МИЕЛОФИБРОЗА	27	Дивакова Ю. В., Колосков А. В. МЕХАНИЗМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ТОЧКИ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ В СИСТЕМЕ ФАКТОР ФОН ВИЛЛЕБРАНДА — МЕТАЛЛОПРОТЕАЗА ADAMTS13 У БОЛЬНЫХ СЕПСИСОМ	36
Виноградова О. Ю., Панкрашкина М. М., Муха Л. А., Неверова А. Л., Черников М. В., Шихбабаева Д. И., Птушкин В. В. ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОТМЕНЫ АГОНИСТОВ ТРОМБОПОЭТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ, РЕЗИСТЕНТНОЙ К СТАНДАРТНОМУ ЛЕЧЕНИЮ	27	Димитриева О. С., Зозуля Н. И., Орел Е. Б. КОРРЕКЦИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ДЕФИЦИТЕ АНТИТРОМБИНА III	37
Власова Ю. Ю., Морозова Е. В., Ломаиа Е. Г., Читанова Т. В., Алексеева Ю. А., Волков Н. П., Рудакова Т. А., Цвирко К. С., Гиндина Т. Л., Бархатов Э. М., Моисеев И. С., Моторин Д. В., Кулагин А. Д. ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ АСЦИМИНИБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ РЕЦИДИВОВ И МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ	28	Дмитриева Е. А., Кислова М. И., Маркова Е. Е., Кобзев Ю. Н., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Обухова Т. Н., Римашевская Е. В., Птушкин В. В., Никитин Е. А. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ ХЛЛ ИБРУТИНИБОМ: АНАЛИЗ 457 СЛУЧАЕВ	37
		Донсков С. И., Гапонова Т. В., Зубарева Л. М. ПРОФИЛАКТИКА АЛЛОИММУНИЗАЦИИ В ТРАНСФУЗИОЛОГИИ И АКУШЕРСТВЕ	38
		Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Шуплецова И. А., Чабаяева Ю. А. ПРОТОКОЛ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА	39

Дубов В. С., Слободенюк М. С., Серебрянская А. В. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ МОНОМОРФНОЙ ЭПИТЕЛИОТРОПНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ КИШЕЧНИКА ПОСРЕДСТВОМ ВНЕДРЕНИЯ БРЕНТУКСИМАБА ВЕДОТИНА В ПЕРВУЮ ЛИНИЮ.	39
Дубов В. С., Талько А. В., Дубов С. К. УСПЕШНАЯ ТЕРАПИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ МУЛТИТАРГЕТНОЙ CAR-T ТЕРАПИИ.	40
Звонков Е. Е., Габеева Н. Г., Татарникова С. А., Бадмажапова Д. С., Бидерман Б. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Судариков А. Б., Боголюбова-Кузнецова А. В., Галстян Г. М., Конопля Н. Е. ВОЗМОЖНОСТИ CAR-T КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АГРЕССИВНЫМИ В-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОМАМИ (АВЛ) ИЗ ГРУППЫ УЛЬТРАВЫСОКОГО РИСКА С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TP53.	41
Зозуля Н. И., Димитриева О. С., Лихачева Е. А., Мамлеева С. Ю. ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИЕ ТРОМБОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ КОАГУЛОПАТИЯМИ.	41
Зотина Е. Н., Желнова Е. И., Каримова Е. А., Гришина Е. Ю., Галгояева Д. Э., Якимец В. Н., Кондратьев В. И., Стрекова М. Н., Парамонова Е. В., Осупова Э. Р., Фам К. А., Барях Е. А., Яцков К. В., Мисюрин Е. Н. АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ: ОПЫТ ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ».	42
Касьянов А. Д. БЕЗОПАСНОСТЬ АФЕРЕЗНОГО КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ХОЛОДОВОМ ХРАНЕНИИ.	43
Кириенко А. Н., Мотыко Е. В., Кустова Д. В., Ефремова Е. В., Шуваев В. А., Сидоркевич С. В., Мартынкевич И. С. ПАТОГЕННЫЕ И МУТАЦИИ НЕЯСНОГО ЗНАЧЕНИЯ У Rh-НЕГАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ.	43
Кислова М. И., Иванова М. О., Ларина Ю. В., Пожарский Е. Д., Митина Т. А., Березина О. В., Волкова С. А., Кучма Г. Б., Самарина С. В., Хусаинова Г. Н., Гаммершмидт Ю. С., Цыганок Т. Н., Латыпова А. А., Букин Д. В., Скворцов А. В., Журавков А. В., Алексеева Д. В., Дубов В. С., Кудинова И. Ю., Дедюхина К. С., Зинина Е. Е., Бахтина В. И., Любченко М. А., Семенов И. С., Нерядко Ю. С., Мартынова Ю. П., Пашнева Е. А., Комарцева Е. Ю., Старикова Е. В., Бялик Т. Е., Дмитриева Е. А., Птушкин В. В., Никитин Е. А. ВЕНЕТОКЛАКС В ПРОГРЕССИИ НА ИБРУТИНИБЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.	44
Клименко Е. С., Данишян К. И., Соболева О. А., Киценко Е. А., Батров П. А. ОСЛОЖНЕНИЯ СПЛЕНЭКТОМИИ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.	45
Климова О. У., Голубовская И. К., Кузнецов Ю. Н., Рудакова Т. А., Марченко М. В., Осипова А. А., Быкова Т. А., Кулагин А. Д. ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ КОМПЛЕМЕНТА.	46
Клясова Г. А., Хрульнова С. А., Новикова А. А., Хабибуллин Н. Р., Кузьмина Л. А., Звонков Е. Е., Королева Д. А., Грибанова Е. О., Кравченко С. К., Мангасарова Я. К., Алешина О. А., Фидарова З. Т., Соловьев М. В., Паровичникова Е. Н. ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ Enterobacteriales С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ, У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.	46
Ковязин А. К., Филатова Л. В., Зюзгин И. С., Артемьева А. С., Поляцкин И. Л., Семиглазов Т. Ю. КОНСОЛИДАЦИЯ РЕМИССИИ У ПАЦИЕНТОВ С IV СТАДИЕЙ ДВКЛ С DEL ПРОВЕДЕНИЕМ ВДХТ С АУТО-ТГСК В ПЕРВОЙ ЛИНИИ.	47
Королева Д. А., Щецова О. О., Габеева Н. Г., Смольянинова А. К., Татарникова С. А., Беляева А. В., Бадмажапова Д. С., Галстян Г. М., Федорова С. Ю., Ковригина А. М., Звонков Е. Е. ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ПДВКЛ ЦНС) ПО ПРОТОКОЛУ «CNS-2015».	49
Костин А. И., Буланов А. Ю., Клычкова Е. В., Сергеева Е. И., Набатчикова Н. А., Виноградов И. А. КОНСЕРВИРОВАННАЯ КРОВЬ ОИ) ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ОСТРОЙ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ: ОЦЕНКА ДОНОРСКОГО РЕСУРСА И ТЕХНОЛОГИИ ЗАГОТОВКИ.	49
Кривоносова Н. В., Кожемяко О. В., Курманова О. В. ИЗБИРАТЕЛЬНЫЙ СКРИНИНГ АНТИ-НВС-АНТИТЕЛ У ДОНОРОВ В ХАБАРОВСКЕ.	50
Куга П. С., Певцов Д. Э., Кучер М. А., Эстрина М. А., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д. ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ КАЛЬКУЛЯТОР ДОЗЫ ЭРИТРОЦИТНОЙ ВЗВЕСИ ДЛЯ ДЕТЕЙ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ.	51
Кузнецов Ю. Н., Голубовская И. К., Климова О. У., Марченко М. В., Кулагин Е. А., Осипова А. А., Быкова Т. А., Садыков А. М., Бархатов И. М., Буг Д. С., Байков В. В., Кулагин А. Д. ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ ДИСКЕРАТОЗОМ.	51
Куксина Е. В., Хичева Г. А., Купряшов А. А. ВЛИЯНИЕ ТРАНСФУЗИЙ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ АНЕМИЕЙ НА ИСХОДЫ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА КЛАПАНАХ СЕРДЦА. РЕЗУЛЬТАТЫ ПСЕВДОРАНДОМИЗАЦИИ.	52
Кунафина Р. И., Звонков Е. Е., Габеева Н. Г., Асфандиярова И. В. ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ М-NH1-BFM-90 В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИФFUЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА.	52
Куневич Е. О., Мартынкевич И. С., Сидоркевич С. В., Мотыко Е. В., Михалева М. А., Кувшинов А. Ю., Волошин С. В. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА Фолликулярной лимфомы.	53
Кустова Д. В., Кириенко А. Н., Мотыко Е. В., Леппянен И. В., Герт Т. Н., Ефремова Е. В., Шуваев В. А., Сидоркевич С. В., Мартынкевич И. С. АНАЛИЗ МУТАЦИЙ С НЕЯСНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С ВСR::AVL-НЕЗАВИСИМОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ИТК.	55
Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Цыба Н. Н., Швеи Д. А., Паровичникова Е. Н. ВНЕДРЕНИЕ СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.	55
Латышев В. Д., Цветаева Н. В., Батров П. А., Гржимоловский А. В., Данишян К. И., Лукина Е. А. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ СИНДРОМОМ ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.	56
Лепик Е. Е., Ковалик В. В., Козлов А. В., Борзенкова Е. С., Лепик К. В., Кондакова Е. В., Попова М. О., Шнейдер Т. В., Успенская О. С., Денисова В. В., Демченкова М. В., Кемайкин В. М., Семенова А. А., Тумян Г. С., Зюзгин И. С., Моисеев И. С., Байков В. В., Михайлова Н. Б., Кулагин А. Д. МНОГОЦЕНТРОВОЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ АГРЕССИВНЫХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ — РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЭРУ ТАРГЕТНОЙ И ИММУНОТЕРАПИИ.	57
Лепков С. В., Тумян Г. С., Коломийцев О. А., Семенова А. А., Лунина С. Ю., Тулицина Д. Н., Антипова А. С., Парамонова Е. В., Захаров О. Д., Чернова Н. Г., Макунина Э. А., Борисовская С. В., Гаврилина Н. С., Мануйлова О. О., Савкина К. В., Иващенко Р. А., Лазарев В. А., Жила Е. С., Погодина Е. П., Никитин И. Г. ГЕПАТИТ В, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ (ДВКЛ).	57
Лепков С. В., Тумян Г. С., Семенова А. А., Коломийцев О. А., Лунина С. Ю., Тулицина Д. Н., Гаврилина Н. С., Борисовская С. В., Захаров О. Д., Чернова Н. Г., Макунина Э. А., Купрышина Н. А., Мануйлова О. О., Савкина К. В., Гаврилина Р. А., Рябухина Ю. Е., Лазарев В. А., Жила Е. С., Лепкова Н. В., Эттингер О. А., Никитин И. Г. РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГЕПАТИТОМ С (ВГС+ДВКЛ), ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ (ПВТ).	58
Ломаи Е. Г., Кабанов П. С., Шналиева Н. А., Кулемина О. В., Сиordia Н. Т., Лазорко Н. С., Сбитякова Е. И., Точеная Е. Н., Алексеева Ю. А., Иванов В. В., Конради А. О. ЧАСТОТА Вновь ВОЗНИКШИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ФАКТОРЫ ИХ РАЗВИТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ ПОНАТИНИБОМ.	58
Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Абрамова А. В., Февралева И. С., Двирник В. Н., Михайлова Е. А. ТЕРАПИЯ ПАРВОВИРУСНОЙ В 19-ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ГИПОПЛАЗИЕЙ КОСТНОГО МОЗГА И ИММУНОДЕФИЦИТОМ.	59
Магомедова А. У., Мангасарова Я. К., Кравченко С. К., Звонков Е. Е., Мисюрин Е. Е., Бабаева Ф. Э., Марголин О. В., Фастова Е. А., Горенкова Л. Г., Багова М. О., Нестерова Е. С., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Двирник В. Н., Марыина С. А., Гальцева И. В., Данишян К. И., Костина И. Э., Судариков А. Б., Клясова Г. А., Куликов С. М., Чабоева Ю. А., Зинина Е. Е., Крючкова И. В., Сизикова С. А., Сергеевичева В. В., Ксензова Т. И., Аникина Е. В., Шелехова Т. В., Аржанухина О. Ю., Капланов К. Д., Константинова Т. С., Сердюк О. Д., Сычева Т. С., Чагоров Т. В., Анчукова Л. В., Дзарасова О. Д., Паровичникова Е. Н. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НОДАЛЬНОЙ ДИФFUЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ (ДВКЛ) (ДААННЫЕ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ) www.clinicaltrials.gov NCT02842931.	60
Малолеткина Е. С., Лазарева О. В., Паровичникова Е. Н. ФИНАНСОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ И РЕАЛИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В ГЕМАТОЛОГИИ.	61

Мангасарова Я. К., Магомедова А. У., Марголин О. В., Нестерова Е. С., Горенкова Л. Г., Багова М. О., Абдурашидова Р. Р., Габеева Н. Г., Кравченко С. К., Куликов С. М., Чабеева Ю. А., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н. СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМой ПО ПРОТОКОЛАМ «RMBL-2007» И «RMBL-2013»	61	Полетаев А. В., Серегина Е. А., Карамян Н. А., Федорова Д. В., Жарков П. А. ВКЛАД ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ФОРМ МУЛЬТИМЕРОВ В ТЯЖЕСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА	72
Марченко М. В., Аникина Е. В., Климова О. У., Лапина А. В., Рудакова Т. А., Ксензова Т. И., Кулагин А. Д. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА С3 КОМПОНЕНТА КОМПЛЕМЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С ПНГ ПРИ СУБОПТИМАЛЬНОМ ОТВЕТЕ НА ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРОМ С5	62	Полянская Т. Ю., Зоренко В. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Мишин Г. В., Сампиев М. С., Голобоков А. В., Петровский Д. Ю., Королева А. А., Ким А. Ю. ОПЫТ БОЛЬШИХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЭМИЦИЗУМАБОМ ...	72
Меликян А. Л., Гилязитдинова Е. А., Суборцева И. Н., Колошейнова Т. И., Лукина Е. А., Кохно А. В., Двирнык В. Н., Ковригина А. М., Сударикив А. Б. СИСТЕМНЫЙ МАСТОЦИТОЗ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ	62	Пономарев Р. В., Сысоева Е. П., Чавынчак Р. Б., Двирнык В. Н., Чабеева Ю. А., Куликов С. М., Лукина Е. А. МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ I ТИПА: АНАЛИЗ ДАННЫХ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА	72
Мельникова М. В., Дейнеко Н. Л., Ковригина А. М., Соловьева М. В. ЭКСПРЕССИЯ ME2B ПРИ В-КЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЯХ С ПЛАЗМОБЛАСТНОЙ МОРФОЛОГИЕЙ	63	Попова М. О., Рогачева Ю. А., Заграничнов В. Д., Пинегина О. Н., Маркелов В. В., Синяев А. А., Баранова И. Б., Роднева Ю. А., Волкова А. Г., Николаев И. Ю., Зайцева А. Н., Швецов А. Н., Спиридонова А. А., Голошапов О. В., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Михайлова Н. Б., Владовская М. Д., Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК: 10-ЛЕТНИЙ ОПЫТ	73
Миронова Д. А., Клясова Г. А., Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Паровичникова Е. Н. ПРОТИВОГРИБКОВАЯ ПРОФИЛАКТИКА В ПЕРИОД ДО ПРИЖИВЛЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК	63	Пшеничникова О. С., Саломашкина В. В., Селиванова Д. С., Щемелева Е. Ю., Чернецкая Д. М., Познякова Ю. М., Зозуля Н. И., Сурин В. Л. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ КОАГУЛОПАТИЙ	74
Михайлов Е. С., Доронин В. А., Кобзев Ю. Н., Птушкин В. В. АМПЛИФИКАЦИЯ Tq КАК ФАКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ	64	Рогачева Ю. А., Попова М. О., Синяев А. А., Власова Ю. Ю., Моисеев И. С., Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д. ЛИХОРАДКА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КСТНОГО МОЗГА	74
Моисеев И. С., Дроков М. Ю., Китаева Ю. С., Рудакова Т. А., Барабанщикова М. В., Афанасьева К. С., Бондаренко С. Н., Васильева В. А., Власова Ю. Ю., Жоголев Д. К., Кузьмина Л. А., Морозова Е. В., Попова Н. Н., Константинова Т. С., Паровичникова Е. Н., Кулагин А. Д. ФИНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПЕРВИЧНОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОФОСФАМИДА В КОМБИНАЦИИ С РУКСОЛИТИНИБОМ ИЛИ ИНГИБИТОРАМИ КАЛЬЦИНЕВРИНА С МИКОФЕНИЛАТОМ МОФЕТИЛОМ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» (PTCyRuxo)	65	Родионова В. А., Орлов А. Е., Каганов О. И., Лебедев П. А., Косталанова Ю. Г. МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ИНДЕКС ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ МИОКАРДА КАК РАННИЙ МАРКЕР КАРДИОТОКСИЧНОСТИ	75
Моор Ю. В., Поспелова Т. И., Голышкова О. С. ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИС И ЕЕ ВЛИЯНИЯ НА ДИНАМИКУ И СТРУКТУРУ МЕДИЦИНСКИХ ОТВОДОВ	65	Садовская А. В., Петинати Н. А., Сац Н. В., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Фастова Е. А., Магомедова У. У., Васильева А. Н., Алешина О. А., Арапиди Г. П., Шендер В. О., Смирнов И. П., Побегуц О. В., Лагарькова М. А., Дризе Н. И., Паровичникова Е. Н. ВЛИЯНИЕ В-КЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КСТНОГО МОЗГА	76
Мотыко Е. В., Кириенко А. Н., Кустова Д. В., Герт Т. Н., Лепянен И. В., Успенская О. С., Карягина Е. В., Шууев В. А., Волошин С. В., Сидоркевич С. В., Мартынкевич И. С. ИЗУЧЕНИЕ МУТАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ С RUNX1::RUNX1T1 И СВFB::MUN11 МЕТОДОМ NGS	66	Сампиев М. С., Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Петровский Д. Ю., Королева А. А., Ким А. Ю., Ражаева М. У. ЩАДЯЩИЕ МЕТОДИКИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ	76
Немченко И. С., Цыба Н. Н., Туркина А. Г., Челышева Е. Ю., Меликян А. Л., Ковригина А. М., Обухова Т. Н. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕДКИХ МИЕЛОИДНЫХ/ЛИМФОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ С ПЕРЕСТРОЙКОЙ ГЕНА PDGFRB	66	Селиванова Д. С., Пшеничникова О. С., Щемелева Е. Ю., Абрамова Т. В., Яковлева Е. В., Зозуля Н. И., Сурин В. Л. МУТАЦИОННЫЙ СПЕКТР ГЕНА ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VII У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ	77
Нестерова Е. С., Звонков Е. Е., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Бидерман Б. В., Сударикив А. Б., Мангасарова Я. К., Магомедова А. У., Смольянинова А. К., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ 362 БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ: 24-ЛЕТНИЙ ОПЫТ НИИЦ ГЕМАТОЛОГИИ	67	Сергеев В. С., Гапоненко И. Н., Маркелов В. В., Сенчикина Д. А., Беловеж Т. Н., Горчаков А. А., Кулемзин С. В., Шакирова А. И., Лепик К. В., Попова М. О., Кулагин А. Д. IN VITRO И IN VIVO СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ Т-КЛЕТОК С АНТИ-CD19 ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ НА ОСНОВЕ АРХИТЕКТУРЫ CD8H-T/CD28/CD3/CFE, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕЙ СНИЖЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ К АКТИВАЦИИ	77
Обухова Т. Н., Соловьев М. В., Соловьева М. В., Грибанова Е. О., Чабеева Ю. А., Ершов А. А., Сейдалиева К. Р., Галкина Н. Л., Мамаева Е. А., Рехтина И. Г., Гальцева И. В., Куликов С. М., Менделеева Л. П. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК У БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ	68	Сердюк А. И., Дианов Д. В., Кузнецова В. С., Давыдова В. Д., Корнеев К. В., Лебедева В. О., Боголюбова А. В. ОПТИМИЗАЦИЯ КОНСТРУКЦИИ ХИМЕРНОГО АНТИГЕННОГО РЕЦЕПТОРА, НАПРАВЛЕННОГО НА В-КЛЕТОЧНЫЙ АНТИГЕН CD19	78
Оганнисян А. А., Дудина Г. А., Мабудзаде Ч. К. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ NHL-BFM-90 И R-SHOEP У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ БЕРКИТТА	69	Синяев А. А., Попова М. О., Рогачева Ю. А., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. КОЛОНИЗАЦИЯ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ПРИ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»	78
Пермикин Ж. В., Вержбицкая Т. Ю., Цаур Г. А. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРИСУТСТВИЯ ETV6::RUNX-1 ПОДОБНОГО ПРОФИЛЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИГЕНОВ CD27 И CD44 У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ИЗ В-ЛИНЕЙНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ	69	Склянная Е. В., Ватутин Н. Т., Эль-Хатиб М. А., Кардашевская Л. И., Макарова М. В. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ НИЗКОГО И НИЗКОГО ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ R-SHOR	79
Петрова А. Н., Шухов О. А., Челышева Е. Ю., Немченко И. С., Быкова А. В., Кузьмина Е. А., Гурьянова М. А., Кохно А. В., Туркина А. Г. ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОЗДНИХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ РЕЦИДИВОВ У БОЛЬНЫХ ХМЛ ПОСЛЕ ОТМЕНЫ ТЕРАПИИ ИТК	70	Соболева О. А., Никифорова К. А., Гальцева И. В., Меликян А. Л., Данишян К. И. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ	79
Петровский Д. Ю., Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Садыкова Н. В., Королева А. А., Голобоков А. В., Ким А. Ю. ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ У ВОЗРАСТНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ГЕМОСТАЗА	70	Соловьев М. В., Менделеева Л. П., Соловьева М. В., Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Арутюнян Н. К., Старцев А. А., Крайзман А. А., Мамаева Е. А., Абакумова А. В., Иругова Э. З., Паровичникова Е. Н. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В ПРОГРАММНОМ ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ВЫСОКОГО РИСКА (ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)	80
Пластилина Л. В., Моисеева Т. Н., Зайцев Д. А., Аль-Ради Л. С., Пискунова И. С., Дорохина Е. И., Мангасарова Я. К., Данилина А. М., Троицкая В. В. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА В 2022 ГОДУ. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ	71		

Соловьева М. В., Соловьев М. В., Якутик И. А., Бидерман Б. В., Рисинская Н. В., Никулина Е. Е., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Менделеева Л. П. ПОТЕРЯ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТИ И МУТАЦИИ В ГЕНАХ RAS-ERK-КАСКАДА В ОПУХОЛИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ	81
Суренков А. А., Орел Е. Б., Двирный В. Н., Яковлева Е. В., Лихачева Е. А., Яструбинская О. И., Дмитриева О. С., Андреев Н. В., Зозуля Н. И. ПРИОБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ: РЕДКАЯ ПРИЧИНА ПОСЛЕРОДОВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ	81
Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Галстян Г. М., Латышкевич О. А., Фидарова З. Т., Махиня С. А., Алешина О. А., Исинова Г. А., Кашлакова А. И., Семенова А. А., Лучкин А. В., Лукьянова И. А., Кожно А. В., Соколов А. Н., Абрамова А. В. ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ, ДИАГНОСТИРОВАННЫМИ НА РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ	82
Фидарова З. Т., Михайлова Е. А., Лучкин А. В., Латышев В. Д., Лукина Е. А., Абрамова А. В., Бессмертный Д. К., Гальцева И. В., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ АНТИТИМОЦИТАРНЫМ ГЛОБУЛИНОМ И ИНГИБИТОРАМИ C5-КОМПОНЕНТА КОМПЛЕМЕНТА БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ И ПНГ-СИНДРОМОМ	82
Хайретдинов Р. К., Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Кузьмин В. П., Кривова С. П., Давыдкин И. Л. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СИНДРОМА АНЕМИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ НА ФОНЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ	83
Челышева Е. Ю., Ломаи Е. Г., Морозова Е. В., Кузьмина Е. А., Шухов О. А., Петрова А. Н., Читанова Т. В., Власова Ю. Ю., Сбитякова Е. И., Лазорко Н. С., Немченко И. С., Быкова А. В., Гурьянова М. А., Туркина А. Г. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АСЦИМИНИБА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ УПРАВЛЯЕМОГО ДОСТУПА (МАР) В РОССИИ	83
Черепанова В. В., Курышева М. А. АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ГЕПАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	84
Шакирова А. И., Лаушкина В. О., Гапоненко И. Н., Комарова Я. В., Епифановская О. С., Сеничкина Д. А., Сергеев В. С., Муслимов А. Р., Онощенко А. В., Щелина Е. В., Острова С. А., Бреднева О. Г., Васюткина М. Л., Лепик К. В., Торопова Я. Г., Попова М. О., Кулагин А. Д. МЫШИ NBGSW КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ СЕРИЙНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА	84
Шипунова И. Н., Дорофеева А. И., Савватеева Т. Ф., Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Михайлова Е. А. РАЗЛИЧИЯ В ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ И ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНОМ ПОТЕНЦИАЛЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КЛОНОВ КОЛОНИЕОБРАЗУЮЩИХ ЕДИНИЦ ФИБРОБЛАСТОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ НЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ	85
Шихбабаева Д. И., Виноградова О. Ю., Панкрашкина М. М., Черников М. В., Неверова А. Л., Кочкарева Ю. Б., Новицкая Н. В., Аршанская Е. Г., Муха Л. А., Иванова В. Л., Птушкин В. В. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ПО ДАННЫМ ДОЛГОСРОЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ	85
Шихбабаева Д. И., Виноградова О. Ю., Панкрашкина М. М., Неверова А. Л., Черников М. В., Деткина Е. О., Кобзев Ю. Н., Малахов С. Г., Птушкин В. В. РЕЗУЛЬТАТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРОДВИНУТЫХ ФОРМ СИСТЕМОГО МАСТОЦИТОЗА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	86
Штыркова С. В., Фидарова З. Т., Чабаяева Ю. А., Куликов С. М., Данишян К. И., Троицкая В. В. ОСОБЕННОСТИ ПЕРИАНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ	87
Щемелева Е. Ю., Саломашкина В. В., Селиванова Д. С., Цветаева Н. В., Меликян А. Л., Сурин В. Л. АКТИВНОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ БЕТА-ТАЛАССЕМии ЗА ПРЕДЕЛЫ ТАЛАССЕМИЧЕСКОГО ПОЯСА: ИССЛЕДОВАНИЕ РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ	88
Яковлева Е. В., Пшеничникова О. С., Сурин В. Л., Сац Н. В., Орел Е. Б., Суренков А. А., Зозуля Н. И. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫМ СОЧЕТАННЫМ ДЕФИЦИТОМ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ V И VIII	88
Яфожкина Т. Ю., Левин П. А., Жарков П. А. ОТСРОЧЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ	89

Материалы постерной сессии VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России

Афанасьева К. С., Смирнова А. Г., Паина О. В., Пирогова О. В., Гиндина Т. Л., Бабенко Е. В., Зубаровская Л. С., Моисеев И. С., Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д. BCR::ABL1-ПОДОБНЫЙ ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ	90
Бейнарович А. В., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Борзенкова Е. С., Кондакова Е. В., Бабенко Е. В., Алянский А. Л., Власова Ю. Ю., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ДОНОРА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНЫМ/РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА	91
Берковский А. Л., Высочин И. В., Саркисов И. Ю., Саркисов А. И., Астрелина Т. А., Зайцев Д. В., Федоров К. С., Бицков Е. А., Гурвич И. Д. БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭКОНОМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ЛИОФИЛИЗОВАННОЙ ПЛАЗМЫ ЛИОПЛАЗМА® ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ	91
Болотин С. Г., Приступа А. С., Мартышева Н. В., Соловьева А. В. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ	92
Валиев Т. Т., Шервашидзе М. А., Батманова Н. А., Осипова И. В., Бурлуцкая Т. И., Осмульская Н. С., Попова Н. А., Сабанцев С. Л., Юлдашева С. А., Киргизов К. И., Варфоломеева С. Р. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ	93
Васильева А. Н., Алешина О. А., Ершов А. А., Обухова Т. Н., Исинова Г. А., Котова Е. С., Лучкина В. К., Ахмерзаева З. Х., Паровичникова Е. Н. ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕСТРОЕК ГЕНА BCL11B У БОЛЬНЫХ С Т-КЛЕТОЧНЫМИ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ	93
Васильченкова П. И., Никифорова К. А., Капранов Н. М., Никулина О. Ф., Цветаева Н. В., Суримова В. А., Гальцева И. В., Лукина Е. А. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СОДЕРЖАНИИ CD4⁺ И CD8⁺ Т-ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ НЕЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ: СЛУЧАЙНОСТЬ ИЛИ ЗАКОНОМЕРНОСТЬ?	94
Витрищак А. А., Владовская М. Д., Цебровская Е. А., Кулагин А. Д. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЙ «ВРАЧ-ВРАЧ» В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛИНИКИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ (ОПЫТ НИИ ДОГ ИТ им. Р.М. ГОРБАЧЕВОЙ)	95
Волкова С. А. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (РРММ) В КРУПНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ	95
Волошин С. В., Куневич Е. О., Зюзгин И. С., Кувшинов А. Ю., Сидоркевич С. В. ФАКТОРЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ОСНОВНЫХ РЕЖИМОВ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У ПАЦИЕНТОВ С Фолликулярной ЛИМФОМОЙ: ДАННЫЕ ДВУХЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	96
Волчков Е. В. ИЗУЧЕНИЕ ЮММЛ И RAID С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИЙ СЕКВЕНЦИИ ЕДИНИЧНЫХ КЛЕТОК	98
Габеева Н. Г., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Смольянинова А. К., Щецова О. О., Иевлева А. А., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Звонков Е. Е., Джулакан У. Л. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДВКЛ NON-GCB ВАРИАНТ И Фолликулярной ЛИМФОМЫ ЗВ (ФЛЗВ) ПО ПРОТОКОЛУ R-mNHL-BFM-90 В КОМБИНАЦИИ С ЛЕНАЛИДОМИДОМ	98
Гавровская С. В., Сысоева Е. А., Минеева Н. В. ОПЫТ ПОДБОРА ДОНОРА ТРОМБОЦИТОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТА С РЕФРАКТЕРНОСТЬЮ	99
Галимова М. Т., Рехтина И. Г., Менделеева Л. П. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ДЕПОЗИТОВ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА	99
Голышкова О. С., Моор Ю. В. АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРИОПРЕЦИПИТАТА, ЗАГОТОВЛЕННОГО РАЗНЫМИ МЕТОДАМИ	100
Горенкова Л. Г., Магомедова А. У., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Мангасарова Я. К., Звонков Е. Е. ПЕРВИЧНАЯ КОЖНАЯ ДИФУЗНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА: СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ	100

Горенкова Л. Г., Чабаяева Ю. А., Дробинина А. П., Мангасарова Я. К., Звонков Е.Е. ОЦЕНКА МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ПУТЬ К УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ.	101	Капорская Т. С., Князюк Н. Ф., Касьянова А. Д., Долинская Ю. В., Петрова Л. М. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ.	110
Гранаткин М. А., Никитин Е. А., Кислова М. И., Доронин В. А., Зенчук А. А., Кобзев Ю. Н. КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА <i>BC12</i> В СОЧЕТАНИИ С АЗАЦИТИДИНОМ В ЛЕЧЕНИИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ.	101	Каримова Е. А., Желнова Е. И. Гришина Е. Ю., Зотина Е. Н., Якимец В. Н., Юсупова Э. Р., Кондратьев В. И., Яськова Е. А., Барях Е. А., Яцков К. В., Мисюрина Е. Н. АУТО-ТСК У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ДИАЛИЗ-ЗАВИСИМОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.	111
Гриценко Т. А., Давыдкин И. Л., Тюмина О. В., Чибашова А. В. ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ ПУПОВИННОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ.	102	Кашлакова А. И., Бидерман Б. В., Лукьянова И. А., Сидорова Ю. В., Бессмертный Д. К., Фидарова З. Т., Паровичникова Е. Н., Сударики А. Б. РАЗНООБРАЗИЕ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ <i>DNMT3A</i>, <i>TET2</i>, <i>ASXL1</i> В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ.	111
Джулакин У. Л., Бойко Н. В., Менделеева Л. П., Гапонова Т. В., Паровичникова Е.Н. РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ В ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ В ВИДЕ СТАЖИРОВКИ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ С ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ТРАЕКТОРИЕЙ ОБУЧЕНИЯ С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗАКАЗЧИКА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УСЛУГ.	103	Кашавцева Н. А., Рехтина И. Г., Менделеева Л. П. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕНАЛИДОМИДСОДЕРЖАЩИХ ПРОГРАММ В ТЕРАПИИ РОЕМС-СИНДРОМА.	112
Дрокова Д. Г., Попова Н. Н. Михальцова Е. Д., Рыбкина Е. Б., Лавришинцев К. А., Захарько Е. И., Ускова О. С., Петрова Н. А., Соболева Н. П., Марыина С. А., Дроков М. Ю., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Двирник В. Н., Паровичникова Е. Н. ОЦЕНКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ В-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК, ПОЛУЧАВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ДОЗЫ ЦИКЛОФОСФАМИДА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА».	103	Килина Д. А., Антонюк Е. В., Шевелина В. Р., Решетова А. И., Ломаиа Э. Г., Моторин Д. В., Калинина О. В. ПРЕДИКТИВНАЯ СПОСОБНОСТЬ АЛГОРИТМОВ <i>PIRCH</i>, <i>HLA-EMMA</i>, <i>HLAMachmaker</i> ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ РТПХ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК.	113
Дурова С. С., Волков Н. П., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ.	104	Корсакова Н. Е., Капустин С. И., Ефремова Е. В., Силина Н. Н., Романенко Н. А. ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ПЛАЗМЕННЫХ ФАКТОРОВ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ МИЕЛОФИБРОЗОМ.	114
Егорян Л. Б., Виноградова О. Ю., Мошетова Л. К., Шихбабаева Д. И., Черников М. В., Мурзабекова М. А., Панкрашкина М. М., Неверова А. Л., Птушкин В. В. ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ, ПОСТТРОМБОЦИТЕМИЧЕСКИМ И ПОСТПОЛИЦИТЕМИЧЕСКИМ МИЕЛОФИБРОЗОМ.	104	Костин А. И., Буланов А. Ю., Клычникова Е. В., Сергеева Е. И., Набатчикова Н. А., Чиркова К. С. СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЗАГОТОВКИ КРИОПРЕЦИПИТАТА ИЗ ПУЛИРОВАННОЙ ПАТОГЕНРЕДУЦИРОВАННОЙ ПЛАЗМЫ.	114
Ершов А. А., Алимова Г. А., Шишигина Л. А., Никифорова К. А., Басхаева Г. А., Бидерман Б. В., Котова Е. С., Гальцева И. В., Сударики А. Б., Алешина О. А., Обухова Т. Н., Паровичникова Е. Н. <i>BCR::ABL1</i>-ПОДОБНЫЙ В-ОЛЛ ВЗРОСЛЫХ. ДИАГНОСТИКА МЕТОДАМИ <i>FISH</i> И <i>ИФТ</i>.	105	Котова Е. С., Алешина О. А., Ершов А. А., Якутик И. А., Чабаяева Ю. А., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Никифорова К. А., Исинова Г. А., Васильева А. Н., Грибанова Е. О., Кузьмина Л. А., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Соколов А. Н., Обухова Т. Н., Сударики А. Б., Бидерман Б. В., Двирник В. Н., Куликов С. М., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С <i>BCR::ABL1</i>-ПОДОБНЫМ ОСТРЫМ В-ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ.	115
Зарубин М. В., Цыганкова В. И., Бабушкин О. С. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ СРЕДИ ДОНОРОВ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ.	106	Коцелябина П. В., Иванов А. С., Лепик К. В., Федорова Л. В., Чекалов А. М., Лепик Е. Е., Смыкова О. Г., Борзенкова Е. С., Кондакова Е. В., Моисеев И. С., Михайлова Н. Б., Кулагин А. Д. ЗНАЧЕНИЕ РЕДУКЦИИ ДОЗ РЕЖИМА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ.	116
Звонков Е. Е., Королева Д. А., Щецова О. О., Габеева Н. Г., Дроков М. Ю., Васильева В. А., Бадмажапова Д. С., Татарникова С. А., Беляева А. В., Смольянинова А. К., Галстян Г. М., Клясова Г. А., Кузьмина Л. А., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Бидерман Б. В., Сударики А. Б., Паровичникова Е. Н. ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ БЕЗ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ <i>TP53</i> ПО ПРОТОКОЛУ «ЛКМ-2016».	107	Кошеев И. В., Мамаев А. Н., Мотин Ю. Г., Кудинов А. В., Момот Д. А., Касимова А. И., Пыхтева М. В., Трухина Д. А. ОСОБЕННОСТИ АГРЕГАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ДЕФИЦИТОМ ПЛОТНЫХ ГРАНУЛ ТРОМБОЦИТОВ.	117
Зеркаленкова Е. А., Борковская А. Н., Солдаткина О. И., Казакова А. Н., Козеев В. А., Михайлова Е. В., Попов А. М., Матвеев Е. В., Калинина И. И., Румянцев Ю. В., Ольшанская Ю. В. МОЛЕКУЛЯРНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ С ТРАНСЛОКАЦИЕЙ <i>t(10;11)(p12.31;q14.2)/PISALM::MLL110</i> У ДЕТЕЙ.	108	Кудяшева О. В., Пирогова О. В., Черноус М. В., Толстова С. В., Смирнова А. Г., Моисеев И. С., Городнова М. А., Ламден Д. К., Кононов О. А., Яковлева Ю. С., Кулагин А. Д. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА К <i>CD38</i> У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ АЛ-АМИЛОИДОЗОМ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ.	117
Зозуля Н. И., Андреева Т. А., Пospelова Т. И., Птушкин В. В., Зоренко В. Ю., Тимофеева М. А., Дмитриева О. С., Яковлева Е. В. РЕЗУЛЬТАТЫ НАЦИОНАЛЬНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИНТЕРВЕНЦИОННОГО НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ОТКРЫТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭМИЦИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А БЕЗ ИНГИБИТОРОВ <i>FVIII</i> В РОССИИ.	109	Кузьмина Е. А., Бидерман Б. В., Чельшева Е. Ю., Шухов О. А., Степанова Е. А., Петрова А. Н., Немченко И. С., Быкова А. В., Гурьянова М. А., Кохно А. В., Туркина А. Г., Сударики А. Б. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ.	118
Зубарев А. Е., Фидарова З. Т., Лучкин А. В., Латышев В. Д., Бессмертный Д. К., Абрамова А. В., Троицкая В. В., Лукина Е. А., Михайлова Е. А. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ КРОЛИЧЬИМ АНТИТИМОЦИТАРНЫМ ГЛОБУЛИНОМ БОЛЬНЫХ ПРИОБРЕТЕННОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ.	109	Кузьминова Е.П., Урыбин И. Ю., Абдрахимова А. Р., Леонов Е. А., Хижинский С. П., Хамаганова Е. Г. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИ-<i>HLA</i> АНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С ПОКАЗАНИЯМИ К АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ.	118
Иругова Э. З., Выборных Д. Э. Соловьев М. В., Соловьева М. В., Арутюнян Н. К., Абакумова А. В., Крайзман А. А., Старцев А. А., Мамаева Е. А., Гемджян Э. Г., Менделеева Л. П. ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И БОЛЕВОЙ СИНДРОМ НА ФОНЕ БОРТЕЗОМИБ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ.	110	Кулемина О. В., Яковлева Ю. С., Кудрявцева Е. С., Богданов К. В., Лазорко Н. С., Читанова Т. В., Сиordia Н. Т., Шналиева Н. А., Точеня Е. Н., Матейкович П. А., Ломаиа Е. Г. <i>JAK2</i>-НЕМУТИРОВАННЫЙ ЭРИТРОЦИТОЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ.	119
		Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Чабаяева Ю. А., Куликов С. М., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. РЕЛЕВАНТНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЯ «РАННЯЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ» ПРИ ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.	120
		Ласточкина Д. В., Касьянов А. Д., Романенко Н. А., Гришина Г. В. МАРКЕРЫ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ДОНОРОВ КРОВИ.	120

Левковский Н. В., Звягинцева А. А., Осипова А. А., Паина О. В., Слесарчук О. А., Казанцев И. В., Голощапов О. В., Семенова Е. В., Моисеев И. С., Быкова Т. А., Кулагин А. Д., Зубаровская Л. С. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ.....	121	Познякова Ю. М., Пшеничникова О. С., Мишина О. С., Чернецкая Д. М., Толмачева А. О., Пустовая Е. И., Яковлева Е. В., Меликан А. Л., Зозуля Н. И., Сурин В. Л. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ.	130
Лукьянова И. А., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Алешина О. А., Грибанова Е. О., Кашлакова А. И., Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Двирник В. Н., Обухова Т. Н., Сударинов А. Б., Гальцева И. В., Константинова Т. С., Свешникова Ю. В., Самойлова О. С., Гришунина М. Е., Лапин В. А., Бондаренко С. Н., Зинина Е. Е., Самородова И. А., Минаева Н. В., Давыдкин И. Л., Ващенко И. Ю., Капранов К. Д., Гиршова Л. Л. РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОМЛ-21: ПЕРВЫЕ ИТОГИ.....	121	Поляков Ю. Ю., Барях Е. А., Мисюрин Е. Н., Желнова Е. И., Яцков К. В., Мингалимов М. А., Толстых Т. Н., Чуднова Т. С., Иванова Д. Д., Конева А. И., Абуева А. У., Головкина А. Н., Кочнева О. Л., Зотина Е. Н., Гаглоева Д. Э., Лысенко М. А. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И ФАКТОРЫ РИСКА ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ, СОПРЯЖЕННОЙ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....	130
Макарик Т. В., Никулина Е. Е., Треглазова С. А., Бидерман Б. В., Анисимов М. К., Чернова Н. Г., Дризе Н. И., Сударинов А. Б. ГЕРМИНАЛЬНАЯ МУТАЦИЯ ГЕНА <i>calr</i> У ПАЦИЕНТА С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ.....	122	Попова М. О., Чекалов А. М., Рогачева Ю. А., Цыганков И. В., Зюзгин И. С., Валченков С. А., Зверькова А. А., Успенская О. С., Ружинская О. С., Рябчикова В. В., Лепик К. В., Федоровна Л. В., Байков В. В., Михайлова Н. Б., Кулагин А. Д. АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ЛИМФОМОЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ.....	131
Мангасарова Я. К., Никулина Е. Е., Магомедова А. У., Марголин О. В., Абдурашидова Р. Р., Рисинская Н. В., Сударинов А. Б., Звонков Е. Е. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТОКОЛА Pola-R-CHP У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ДВКЛ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА.....	123	Поспелова Т. И., Скворцова Н. В., Нечунаева И. Н., Воронцова Е. В. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМОРБИДНОСТИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....	132
Минаева Н. В., Зорина Н. А., Хоробрых М. Н., Лагунова М. В., Шерстнев Ф. С., Калинина Е. Н., Логинова М. А., Парамонов И. В. УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ПРИ АКТИВАЦИИ НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК И КОСТНОГО МОЗГА.....	123	Пшеничникова О. С., Саломашкина В. В., Чернецкая Д. М., Яковлева Е. В., Димитриева О. С., Лихачева Е. А., Зозуля Н. И., Сурин В. Л. МУТАЦИОННЫЙ СПЕКТР ГЕНА <i>f8</i> У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А.....	132
Моисеев И. С., Власова Ю. Ю., Морозова Е. В., Епифановская О. С., Афанасьева К. С., Бейнарович А. В., Жоголев Д. К., Канунников М. М., Рогачева Ю. А., Рудакова Т. А., Волков Н. П., Худайбердиев Ж. С., Мелибоев А. А., Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д. КОМБИНАЦИЯ БЕНДАМУСТИНА И ЦИКЛОФОСФОМИДА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» ПРИ РЕФРАКТЕРНЫХ МИЕЛОИДНЫХ ОПУХОЛЯХ.....	123	Решетова А. И., Грозов Р. В., Бадаев Р. Ш., Заммиева Д. Б., Ломаиа Е. Г., Трофимов П. Н., Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р., Головкин А. С., Моторин Д. В. ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ ЭЛАФИН КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР ОСТРОЙ КОЖНОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА».....	133
Мохаммад А., Дианов Д. В., Фефелова Е. И., Симонян Т. Р., Иванова Н. О., Боголюбова А. В. ОПТИМИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ УНИВЕРСАЛЬНОГО ХИМЕРНОГО АНТИГЕННОГО РЕЦЕПТОРА (CAR) ДЛЯ НУЖД ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КРОВИ.....	124	Романенко Н. А. ОСЛОЖНЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОСТТРАНСФУЗИОННОЙ ПЕРЕГРУЗКОЙ ЖЕЛЕЗА.....	133
Мочкин Н. Е., Саржевский В. О., Протопопова Ю. В., Демина Е. А., Мельниченко В. Я., Богатырев В. С., Самойлова А. А., Мамедова А. А., Рукавицын А. А., Шорохов Н. С., Смирнова Е. Г., Банникова А. Е. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ КРОВЕТВОРНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ТЕРАПИИ PD-1-ИНГИБИТОРАМИ ПРИ РЕЦИДИВАХ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМАХ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА.....	125	Садовская А. В., Петинати Н. А., Сац Н. В., Дризе Н. И., Васильева А. Н., Алешина О. А., Кузьмина Л. А., Карасева Л. А., Паровичникова Е. Н. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ФАКТОРОВ АНТИОКСИДАНТНОГО ОТВЕТА В МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ.....	134
Наумова К. В., Миронова Т. П., Давыдкин И. Л., Чибашова А. В., Самойлова Е. В. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СО СТОРОНЫ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПРИ ПРИЕМЕ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ.....	126	Сальман Р., Сердюк Я. В., Ненашева Т. А., Фефелова Е. И., Иванова Н. О., Боголюбова А. В. ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ, ИСТОЩЕНИЕ И ИММУНОФЕНОТИП АНТИ-CD19 CAR-T-КЛЕТОК ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕСТИМУЛЯЦИИ <i>in vitro</i>.....	134
Никулина Е. Е., Рисинская Н. В., Габеева Н. Г., Большаков И. В., Смирнова С. Ю., Сумцова О. В., Мойсюк Я. Г., Звонков Е. Е., Сударинов А. Б. ХАРАКТЕРИСТИКА ФРАГМЕНТОВ <i>сднк</i> ОПУХОЛЕВОЙ И НЕОПУХОЛЕВОЙ ПРИРОДЫ.....	126	Сергеева А. М., Грибкова А. К., Суримова В. А., Сунцова М. В., Менделеева Л. П., Буздин А. А., Шайтан А. К. ПРОФИЛИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	135
Новикова А. А., Фёдорова А. В., Хрульнова С. А., Сперанская Л. Л., Клясова Г. А. ЭТИОЛОГИЯ ПЕРВОГО ЭПИЗОДА ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ И РАЗНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.....	127	Синяев А. А., Попова М. О., Рогачева Ю. А., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. КОЛОНИЗАЦИЯ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА».....	135
Осипов А. А., Михайлова Е. А., Фидарова З. Т., Лучкин А. В., Обухова Т. Н., Галкина Н. Л., Луговская А. О., Галстян Г. М., Махиня С. А., Сабиров К. Р., Паровичникова Е. Н. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕЧЕНИЯ АНЕМИИ ФАНКОНИ С ТРИПЛИКАЦИЕЙ <i>3q26</i> НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА.....	128	Слинин А. С., Костин Ф. Н., Стариков М. О., Демкин В. В. ЭЛЕКТРОННЫЙ ПАСПОРТ СЛУЖБЫ ПО ПРОФИЛЮ «ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ И ГЕМАТОЛОГИЯ». ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, ДАЛЬНЕЙШИЙ ВЕКТОР РАЗВИТИЯ.....	136
Охота В. К., Кохно А. В., Двирник В. Н., Обухова Т. Н., Глинкина С. А., Бидерман Б. В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЛЕНАЛИДОМИДОМ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ.....	128	Шерстнев Ф. С. ИММУНИЗАЦИЯ К АНТИГЕНАМ ЭРИТРОЦИТОВ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ.....	137
Парамонова Е. В., Кичигина М. Ю., Тупицына Д. Н., Ключагина Ю. И., Шпирко В. О., Аракелян А. В., Трофимова О. П., Субботин А. С., Семенова А. А., Заводнова И. З., Тумян Г. С. ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛОКАЛЬНЫМИ СТАДИЯМИ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА.....	129	Смольянинова А. К., Торгашина А. В., Звонков Е. Е. ЭКСТРАНОДАЛЬНАЯ ЛИМФОМА ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, АССОЦИИРОВАННАЯ С СИНДРОМОМ ШЕГРЕНА (ЭЛМЗ-СШ): ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ БТК («БТК») И ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ.....	137
Петинати Н. А., Садовская А. В., Васильева А. Н., Алешина О. А., Арапиди Г. П., Смирнов И. П., Лагарькова М. А., Дризе Н. И., Паровичникова Е. Н. ПРОТЕОМ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ.....	129	Смольянинова А. К., Беляева А. В., Татарникова С. А., Габеева Н. Г., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Гемджян Э. Г., Звонков Е. Е. ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК (ВДХТ С АУТО-ТГСК) В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННОЙ СТАДИЕЙ ФЛ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТОКОЛА «FL-015».....	138
		Соловьева М. В., Соловьев М. В., Мамаева Е. А., Данилина Т. П., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Менделеева Л. П. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУППЫ РИСКА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИМ МЕТОДОМ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ.....	138
		Старкова О. Г., Тихомиров Д. С., Овчинникова Е. Н., Мисько О. Н., Солдатова Т. А., Крылова А. Ю., Никитина А. А., Туполева Т. А. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИММУННОГО ОТВЕТА К SARS-CoV-2 У ДОНОРОВ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ.....	139

Суренков А. А., Двирник В. Н., Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Орел Е. Б., Зозуля Н. И., Паровичникова Е. Н. АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЛАБОРАТОРИЙ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПРИОБРЕТЕННОЙ ГЕМОФИЛИИ.	140	Чернецкая Д. М., Суринов В. Л., Пшеничникова О. С., Саломашкина В. В., Лихачева Е. А., Яковлева Е. В., Шабанова Е. С., Зозуля Н. И. АНАЛИЗ ГЕНА VWF МЕТОДОМ СЭНГЕРА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ УСТАНОВЛЕНИЯ ТИПА БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА.	146
Таскаева Е. И., Галимов М. Л., Багин В. А., Балтаев А. О., Захарова Т. Н. РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ДОНАЦИЯМИ.	140	Чулкова А. А., Кохно А. В., Двирник В. Н., Наумова И. Н., Обухова Т. Н., Северина Н. А., Треглазова С. А., Паровичникова Е. Н. МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ С КОЛЬЦЕВЫМИ СИДЕРОБЛАСТАМИ, МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ/МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ С КОЛЬЦЕВЫМИ СИДЕРОБЛАСТАМИ И ТРОМБОЦИТОЗОМ: ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА.	147
Теляшов М. А., Накастоев И. М., Никулина О. Ф., Цветаева Н. В., Лукина Е. А., Куряева Ю. И., Спицын В. К., Гапонова Т. В. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИММУНОСОРЕБЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНОГО С ПЕРВИЧНОРЕФРАКТЕРНОЙ ФОРМОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ.	141	Шатилова А. А., Будаева И. Г., Матвиенко Ю. Д., Абасов Р. Х., Смирнов С. В., Ершова А. Е., Силонов С. А., Левчук К. А., Миролюбова Ю. В., Никулина Т. С., Ломаи Е. Г., Алексеева Ю. А., Гиршова Л. Л. ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ С МУТАЦИЯМИ ГЕНОВ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ: ХАРАКТЕРИСТИКА МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФИЛЯ И ПРОГНОЗ.	148
Токмакова К. А., Купряшов А. А. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕТАЛЛОПРОТЕАЗЫ ADAMTS-13 ПРИ ОЦЕНКЕ РИСКА ТРОМБОЗОВ В КАРДИОХИРУРГИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА.	141	Шутов С. А., Данишян К. И., Зозуля Н. И., Новиков В. А., Сальников В. Э., Махиня В. А., Лихачева Е. А. СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ОЧАГОВ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ДИСПАЗИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА.	149
Торопова И. Ю., Лазарева О. В., Белорусов А. Е., Лапин В. А. РЕАНИМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ (ЗСК) В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ.	142	Шухов О. А., Виноградова О. Ю., Челышева Е. Ю., Быкова А. В., Немченко И. С., Лазарева О. В., Туркина А. Г. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА: 20-ЛЕТНИЙ АНАЛИЗ ПРОГРАММЫ «GIRAP» В РОССИИ.	150
Трацевская Ж. В., Глинкина С. А., Чеботарев Д. И., Ковригина А. М. ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОИДНОЙ/ЛИМФОИДНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ, РЕАРАНЖИРОВКАМИ ГЕНОВ PDGFRA И PDGFRB.	142	Щемелева Е. Ю., Саломашкина В. В., Селиванова Д. С., Меликян А. Л., Суринов В. Л. СПЕКТР МУТАЦИЙ ГЕНА HBB АРМЯНСКОЙ СУБПОПУЛЯЦИИ МОСКВЫ.	150
Федорова Л. В., Лепик К. В., Чекалов А. М., Кондакова Е. В., Борзенкова Е. С., Байков В. В., Гусак А. А., Моисеев И. С., Михайлова Н. Б., Кулагин А. Д. ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА И НЕОПРЕДЕЛЕННЫМ ОТВЕТОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ PD-1-ИНГИБИТОРАМИ.	143	Щербак А. А., Накастоев И. М., Королева О. М., Омарова Ф. А., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Гапонова Т. В. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИЗБИРАТЕЛЬНОЙ ПЛАЗМОСОРЕБЦИИ ИЗОГЕМАГГЛУТИНИНОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАРЦИАЛЬНОЙ КРАСНОКЛЕТОЧНОЙ АПЛАЗИИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА.	151
Хичева Г. А., Куксина Е. В., Купряшов А. А. ВЛИЯНИЕ ГИПОФЕРРЕМИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.	144	Щецова О. О., Королева Д. А., Габеева Н. Г., Смолянинова А. К., Татарникова С. А., Беляева А. В., Бадмажапова Д. С., Цветаева Н. В., Ковригина А. М., Гальцева И. В., Горячева С. Р., Бидерман Б. В., Никулина Е. Е., Сударики А. Б., Обухова Т. Н., Звонков Е. Е. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ БОЛЬНОЙ ИНТРАВАСКУЛЯРНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМой.	151
Цаур Г. А., Пермикин Ж. В., Котов И. С., Вержбицкая Т. Ю., Мухачева Т. А., Нохрина Е. С., Пономарев А. И., Попов А. М., Зеркаленкова Е. А., Ольшанская Ю. В., Цвиренко С. В., Фечина Л. Г. ПЕРЕСТРОЙКИ ГЕНА CRF2 У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ. ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ.	144	Яковлева Ю. С., Маркелов В. В., Цвирко К. С., Власова Ю. Ю., Бабенко Е. В., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Морозова Е. В., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С БЛАСТНЫМ КРИЗОМ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА.	152
Цвирко К. С., Цветков Н. Ю., Бархатов И. М., Буг Д. С., Измайлова Е. А., Гиндина Т. Л., Морозова Е. В., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НИЗКОГО РИСКА.	145	Якутик И. А., Рисинская Н. В., Никулина Е. Е., Соловьева М. В., Соловьев М. В., Бидерман Б. В., Менделеева Л. П., Сударики А. Б. НОВЫЕ МУТАЦИИ В ГЕНАХ KRAS И NRAS У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ.	152
Чекалов А. М., Попова М. О., Цыганков И. В., Рогачева Ю. А., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Байков В. В., Кулагин А. Д. НИВОЛУМАБ В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ/РЕФРАКТЕРНОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.	145	Яструбинская О. И., Дмитриева О. С., Андреев Н. В., Зозуля Н. И. ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ С АКУШЕРСКИМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ.	153
Черкашина А. Н., Рудакова Т. А., Власова Ю. Ю., Морозова Е. В., Волков Н. П., Жоголев Д. К., Бейнарович А. В., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕНДАМУСТИНА В РЕЖИМЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПЕРЕД РОДСТВЕННОЙ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ.	145		

Тезисы VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России

Абакумова А. В., Соловьев М. В., Тихомиров Д. С., Арутюнян Н. К., Крайзман А. А., Иругова Э. З., Мамаева Е. А., Старцев А. А., Туполева Т. А., Менделеева Л. П. ВИРУСНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ.	154	Абдурашидова Р. Р., Мангасарова Я. К., Рисинская Н. В., Ковригина А. М., Шуплецова И. А., Суринов В. Л., Чабая Ю. А., Никулина Е. Е., Куликов С. М., Звонков Е. Е., Сударики А. Б. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АБЕРРАЦИЙ МИКРОСАТЕЛЛИТНЫХ ПОВТОРОВ В РЕГИОНАХ PDL1/PD-L2, C1TA И ЭКСПРЕССИИ PD-1, PDL-1, CTLA-4 И HLA-DR ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ.	156
Абдрахимова А. Р., Хижинский С. П., Кузьминова Е. П., Леонов Е. А., Хамаганова Е. Г. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ С НИЗКОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ У ДОНОРОВ РЕГИСТРА ФГБУ «НИИ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ.	154	Абдурашидова Р. Р., Мангасарова Я. К., Звонков Е. Е. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСТРАМЕДИАСТИНАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ.	156
Абдулпатахов А. Ш., Алёшина О. А., Ахмерзаева З. Х., Ким Д. С., Лучкина В. К., Юрьев И. С., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. ОБРАЗОВАНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ.	155	Абдурашидова Р. Р., Горенкова Л. Г., Мангасарова Я. К., Ковригина А. М. ПЕРВИЧНАЯ КОЖНАЯ ГАММА/Delta Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.	157

Агабекян В. С., Арабаджан С. М., Токарева В. В., Печкуров С. А., Сорочинский М. А., Карташева С. В., Голубев В. В. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ АКУШЕРСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ...	158
Агабекян В. С., Арабаджан С. М., Токарева В. В., Печкуров С. А., Безверхий А. А., Карташева С. В. КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ПЛАЗМАФЕРЕЗА	158
Акежева К. А., Васильева А. Н., Алешина О. А., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ С БАЗОФИЛИЕЙ	159
Александрова Т. Н., Лямкина А. С., Мулина И. И., Михайлова Е. С., Аутеншлюс А. И., Агеева Т. А., Поспелова Т. И. РОЛЬ ЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА В ДОСТИЖЕНИИ БОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ	159
Алешина О. А., Овсянникова Л. С., Ерошенков Д. Ю., Васильева А. Н., Лучкина В. К., Ахмерзаева З. Х., Терехова Е. О., Дроков М. Ю., Кохно А. В., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. ОПЫТ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ/РЕФРАКТЕРНЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПРОТЕКАЮЩИМИ С ВОВЛЕЧЕНИЕМ 7-й ХРОМОСОМЫ	160
Алешина О. А., Овсянникова Л. С., Ерошенков Д. Ю., Данилина А. М., Васильева А. Н., Лучкина В. К., Ахмерзаева З. Х., Грибанова Е. О., Паровичникова Е. Н. ТЕРАПИЯ БЛИНАТУМОМАБОМ ПРИ РЕФРАКТЕРНОМ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ В-ОЛЛ: СКОРОСТЬ РЕДУКЦИИ ОПУХОЛЕВОГО КЛОНА	160
Алимова Г. А., Сейдалиева К. Р., Шишигина Л. А., Ершов А. А., Двирнык В. Н., Захарько Е. И., Северина Н. А., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Сударики А. Б., Обухова Т. Н., Паровичникова Е. Н. СЛОЖНЫЕ t(v;8;21) И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОМЛ С RUNX1::RUNX1T1	161
Андреевская Е. А., Колесникова А. С. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ	161
Андреевский А. И., Михальцова Е. Д., Латышев В. Д., Лукина Е. А., Покровская О. С., Гальцева И. В., Сударики А. Б., Ковригина А. М., Двирнык В. Н., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н. ЛЕЧЕНИЕ МАСТОЦИТОЗА С ПОМОЩЬЮ АЛЛО-ТГСК	162
Антипова А. С., Баранова О. Ю., Ибрагимов А. М., Колбацкая О. П., Лебедева Н. Б., Купрышина Н. А., Палладина А. Д., Ширин А. Д., Тумян Г. С. ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ «ВЕНЕТОКЛАКС+АЗАЦИТИДИН» (ВЕН+АЗА) В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ (ОМЛ) В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА	162
Аракелян А. В., Семенова А. А., Тумян Г. С., Шпирко В. О., Кичигина М. Ю., Заводнова И. З., Трофимова О. П., Парамонова Е. В., Ключагина Ю. И., Тупицына Д. Н., Ибрагимов А. М., Рамазанова С. Ф., Кошкина У. Г., Субботин А. С., Сенченко М. А., Османов Е. А. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ (ТИМИЧЕСКОЙ) В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ	163
Арутюнян Н. К., Соловьев М. В., Соловьева М. В., Иругова Э. З., Крайзман А. А., Абакумова А. В., Старцев А. А., Мамаева Е. А., Иргискин А. А., Менделеева Л. П. АПЛАЗИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ У ПАЦИЕНТКИ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	163
Афанасов А. О., Чавынчак Р. Б., Пономарев Р. В., Лукина Е. А. ЛОЖНЫЙ ДИАГНОЗ МДС У БОЛЬНОЙ С В₁₂-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ	164
Ахмерзаева З. Х., Васильева А. Н., Лучкина В. К., Абдулпатахов А. Ш., Овсянникова Л. С., Братухина М. М., Юрьев И. С., Шушов О. А., Петрова А. Н., Алешина О. А., Кузьмина Л. А., Туркина А. Г., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. ОПЫТ ТЕРАПИИ РАННИХ БЛАСТНЫХ КРИЗОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ	164
Ахметзянов Ф. Ш., Караманян А. В., Хусаинова Г. Н. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ	165
Ачилова О. У., Каюмов А. А., Дроков М. Ю., Махамдалиева Г. З. ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА В УЗБЕКИСТАНЕ	165
Ачилова О. У., Каюмов А. А., Дроков М. Ю., Махамдалиева Г. З. БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ НА АЛЛО-ТКМ В УЗБЕКИСТАНЕ	166
Аюбова Б. И., Бондаренко С. Н., Смирнова А. Г., Жоголев Д. К., Бабенко Е. В., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. РЕФРАКТЕРНЫЙ/РЕЦИДИВНЫЙ ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ С ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕМТУЗУМАБА ОЗОГАМИЦИНА	166
Аюбова Б. И., Бондаренко С. Н., Смирнова А. Г., Комаров И. В., Дворецкий С. Ю., Гусак А. А., Байков В. В., Кулагин А. Д. УСПЕШНАЯ ТЕРАПИЯ В-ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА И ЦЕНТРАЛЬНОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКИХ	167
Бабаева Т. Н., Поспелова Т. И., Блажиевич И. А. КОМОРБИДНОСТЬ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ	168
Бадмажапова Д. С., Габеева Н. Г., Смольянинова А. К., Королева Д. А., Татарникова С. А., Беляева А. В., Щецова О. О., Звонков Е. Е. СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С РЕФРАКТЕРНОЙ ФОРМОЙ ДВКЛ ЯИЧКА С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TP53	168
Балаева Н. И., Королева О. М., Михальцова Е. Д., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Кузьмина Е. А., Туркина А. Г., Обухова Т. Н., Кохно А. В., Паровичникова Е. Н. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЫПОЛНЕНИЯ АЛЛО-ТГСК У ПАЦИЕНТА С ХМЛ, ТРАНСФОРМАЦИЕЙ В МДС	169
Бальжанова Я. Б., Охота В. К., Рыжко В. В., Шерстнев А. А., Ковригина А. М., Марына С. А., Грибанова Е. О. ДИФФУЗНЫЙ ПЛОСКИЙ КСАНТОМАТОЗ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ	169
Баманова Н. А., Валиев Т. Т., Шервашидзе М. А., Киргизов К. И. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ПО ПРОТОКОЛУ ALL-REZ BFM 2002 С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОТЕРАПИИ — МОНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	170
Баранова И. Б., Куга П. С., Яременко А. И., Попова М. О., Аюбова Б. И., Кононов О. А., Богомолова М. В., Михайлова И. А., Голощапов О. В., Быкова Т. А., Паина О. В., Слесарчук О. А., Казанцев И. В., Осипова А. А., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Владовская М. Д., Баранов С. С., Михайлова Н. Б., Бондаренко С. Н., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д. ХИРУРГИЧЕСКАЯ САНАЦИЯ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	171
Баранова И. Б., Яременко А. И., Попова М. О., Сотникова Д. А., Гургенидзе Н. Н., Спиридонова А. А., Чухловин А. Б., Голощапов О. В., Быкова Т. А., Паина О. В., Слесарчук О. А., Казанцев И. В., Осипова А. А., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Николаев И. Ю., Владовская М. Д., Баранов С. С., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д. ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У РЕЦИПИЕНТОВ ТГСК, ВЫЗВАННЫХ PSEUDOMONAS AERUGINOSA	171
Белоусов К. А., Митина Т. А., Трифонова Е. В., Черных Ю. Б., Захаров С. Г., Катаева Е. В., Высоцкая Л. Л., Харасова З. М., Варданян Р. В., Журавлев О. Р., Воронкович А. А. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАРАТУМУМАБА В РЕЖИМЕ МОНОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ/РЕЦИДИВНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ	172
Белякова В. В., Чумак А. А., Майорова О. А., Пухликова Т. В., Личман Ж. С. РАССЛЕДОВАНИЕ ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТА ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИГЕНА D	173
Бессмертный Д. К., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Кашлакова А. И., Куликов С. М., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ В ФГБУ «НИИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МЗ РФ	173
Бессмертный Д. К., Фидарова З. Т., Кашлакова А. И., Лукьянова И. А., Рисинская Н. В., Сударики А. Б. МОЛЕКУЛЯРНЫЙ КАРИОТИП БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ	174
Бигильдеев А. Е., Карпенко Д. В., Цыганкова С. В., Булыгина Е. С., Королева Д. А., Звонков Е. Е. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДТИПА ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ	175
Бигильдеев А. Е., Карпенко Д. В., Миронов Р. В. ВВЕДЕНИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА МЫШАМ ВОССТАНАВЛИВАЕТ ОБРАЗОВАНИЕ ОЧАГОВ ЭКТОПИЧЕСКОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ, УТРАЧЕННОЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ СЕРИЙНЫХ КРОВОПОТЕРЬ	175
Бигильдеев А. Е., Карпенко Д. В. МЕЗЕНХИМНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА И ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ	176
Бирюков М. Ю., Логинов В. И., Чистяков С. И., Абрамов С. А., Иевлев С. В. СИСТЕМА РАЗВИТИЯ ДОБРОВОЛЬНОГО БЕЗВОЗМЕЗДНОГО ДОНОРСТВА КРОВИ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ	177

Брагина А. С., Байбулатова А. Ф., Билалов Ф. С., Панова М. В., Машков О. И. ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ (ХМЛ) В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН.....	177	Волков Н. В., Иванов Г. Н., Миклин Д. Н., Тарасова Е. В., Громова Е. Н., Зайцева М. А., Иванова Д. Т., Кузнецова В. А., Ипатова Н. Г., Никитин Е. Н. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ.....	186
Буг Д. С., Кузнецов Ю. Н., Арзамасова В. И., Кудяшева О. В., Пирогова О. В., Абдулхаликова З. К., Измайлова Е. А., Бархатов И. М., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ.....	178	Волошин С. В., Гарифуллин А. Д., Чебыкина Д. А., Овчинникова Т. В., Шмидт А. В., Мартынкевич И. С., Немсвиридзе Н. Н., Сидоркевич С. В. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ.....	188
Бялик Т. Е., Купрышина Н. А., Палладина А. Д., Парамонова Е. В., Лунина С. Ю., Ястребцева С. С., Бидерман Б. Б., Тумян Г. С. ОЦЕНКА МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ.....	179	Волчёнков С. А. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.....	188
Бялик Т. Е., Палладина А. Д., Кичигина М. Ю., Коломейцев О. А., Бидерман Б. В., Купрышина Н. А., Тумян Г. С. ПРИМЕНЕНИЕ ВЕНЕТОКЛАКСА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....	179	Воропаева Е. Н., Чуркина М. И., Максимов В. Н., Поспелова Т. И. ОПУХОЛЬ-СПЕЦИФИЧНОСТЬ МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ p53-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ МИКРОРНК ПРИ ДИФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ.....	189
Ванеева Е. В., Росин В. А., Дьяконов Д. А., Глубоковских Н. В. ВЗАИМОСВЯЗЬ CD8⁺ Т-ЛИМФОЦИТОВ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ С ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ БОЛЬНЫХ ДИФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ.....	180	Высочин И. В., Астрелина Т. А., Саркисов И. Ю., Саркисов А. И., Кван О. К., Находкин Д. А., Судакова Л. В., Гаврилей А. В., Широков Д. В., Сухарева А. С., Тюриков Ю. М., Рагожина С. Е., Ищенко И. В., Фомина А. Ю., Бицоев Е. А. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОИЗВОДСТВА И КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ТРОМБОЦИТОВ В ЛПУ РФ С 2016 ПО 2023 Г.....	190
Варданян Р. В., Чуксина Ю. Ю., Митина Т. А. РОЛЬ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В РАЗВИТИИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕОПЛАЗИЙ.....	180	Габеева Н. Г., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Татарникова С. А., Беляева А. В., Иевлева А. А., Бидерман Б. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Конопля Н. Е., Звонков Е. Е. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ БЕРКИТТА....	191
Васильев С. А., Белинин Г. Ю., Горгидзе Л. А., Ефремов Е. Е., Гурия Г. Т., Узлова С. Г., Моисеева Т. Н., Зозуля Н. И., Соколова М. А., Кохно А. В. ЛЕЧЕНИЕ ТРОФИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ КОЖИ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО АУТОЛОГИЧНЫЙ ФИБРОНЕКТИН И ТРОМБОЦИТЫ.....	181	Габеева Н. Г., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Татарникова С. А., Смольянинова А. К., Щедова О. О., Грачев А. Е., Иевлева А. А., Беляева А. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Звонков Е. Е. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ «DOUBLE-HIT» ЛИМФОМОЙ (DHL) ПО ПРОТОКОЛУ R-mNHL-BFM-90 В КОМБИНАЦИИ С ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ.....	191
Васильев С. А., Горгидзе Л. А., Моисеева Т. Н., Соколова М. А., Кохно А. В., Зозуля Н. И., Белинин Г. Ю. ПРИМЕНЕНИЕ КРИОАФЕРЕЗА С ГЕПАРИНОКРИОФРАКЦИОНИРОВАНИЕМ ПЛАЗМЕННЫХ БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ.....	181	Гаврилина Н. С., Лепков С. В., Ружанская М. Д., Абушахманова А. Т., Черников С. М., Захаров О. Д., Чернова Н. Г., Макунина Э. А., Борисовская С. В., Никитин И. Г. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРХРОМНОЙ АНЕМИЕЙ.....	192
Васильев С. А., Моисеева Т. Н., Соколова М. А., Зозуля Н. И., Кохно А. В., Горгидзе Л. А. ГИПЕРМОЩИСТЕИНЕМИЯ-АССОЦИАЦИЯ С ПОЛИМОРФИЗМАМИ (МУТАЦИЯМИ) ГЕНОВ MTHFR, ДЕФИЦИТОМ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И В₁₂-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ.....	182	Галанин В. В., Бахтина В. И., Боярчук П. Е., Арбузова А. А., Аршукова И. Л., Демко И. В. ЗНАЧЕНИЕ ИСХОДНЫХ ДАННЫХ ПАЦИЕНТА МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА МОМЕНТ ИНФИЦИРОВАНИЯ COVID-19 В КОНТЕКСТЕ РИСКА НАСТУПЛЕНИЯ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА.....	193
Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Довыденко М. В., Королева О. М., Караваева О. С., Дубняк Д. С., Попова Н. Н., Конова З. В., Масликова У. В., Омарова Ф. А., Кольгаева Э. И., Миронова Д. А., Карасева Л. А., Сайдуллаева И. С., Паровичникова Е. Н. ТЕРАПИЯ СТЕРОИД-РЕФРАКТЕРНОЙ ОСТРОЙ РТПС С ПОМОЩЬЮ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ МОНОНУКЛЕАРОВ, ПОДВЕРЖЕННЫХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМУ ФОТООБЛУЧЕНИЮ.....	182	Гарифуллин А. Д., Линников С. Ю., Кузяева А. А., Шмидт А. В., Зенина М. Н., Юдина В. А., Балашова В. А., Моторин Д. В., Кувшинов А. Ю., Сидоркевич С. В., Волошин С. В. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ ХРАНЕНИЯ НЕКРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ГЕМОПЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.....	193
Васильева В. А., Караваева О. С., Омарова Ф. А., Масликова У. В., Кольгаев Э. И., Покровская О. С., Гапонова Т. В., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н. СТРУКТУРА МЕДИЦИНСКИХ ОТВОДОВ У НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.....	183	Гармаева Т. Ц., Зайцев Д. А., Герасимова И. Р., Коновалова А. А., Куликов С. М., Чабоева Ю. А., Менделеева Л. П. УНИФИЦИРОВАННАЯ БАЛЛЬНО-РЕЙТИНГОВАЯ СИСТЕМА КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (РНД) КАК ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП ПРОВЕДЕНИЯ АТТЕСТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.....	194
Виноградов А. В., Резайкин А. В., Сазонов С. В., Константинова Т. С., Сергеев А. Г. ОСОБЕННОСТИ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНА FLT3 ПРИ ОСТРОМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНОМ ЛЕЙКОЗЕ.....	183	Гармаш А. С., Смольянинова А. К., Никулина Е. Е., Пискунова И. С., Ковригина А. М., Сударилов А. Б., Аль-Ради Л. С., Моисеева Т. Н., Кохно А. В., Звонков Е. Е. СОЧЕТАНИЕ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ И МОНОКЛОНАЛЬНОГО В-КЛЕТОЧНОГО ЛИМФОЦИТОЗА С В-ХЛЛ ИММУНОФЕНОТИПОМ.....	194
Витрищак А. А., Владовская М. Д., Шапоров Н. Л., Кулагин А. Д. К ВОПРОСУ О ПОДГОТОВКЕ СПЕЦИАЛИСТОВ ГЕМАТОЛОГОВ В СЭФО.....	184	Гимранова Р. Ф., Фатенкова Е. С., Кривова С. П., Давыдкин Г. И. АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧИВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПО СХЕМЕ RAD И VCD, ПЕРЕНЕСШИХ АУТО-ТКС, В КЛИНИКАХ САМАРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА.....	194
Владовская М. Д., Витрищак А. А., Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Комаров Ю. И., Назарова Е. А., Туманова Ю. И., Алексеев С. М., Дунаев Ю. А., Кобиясов В. А., Мейке Г. А., Мясников А. А., Новицкий А. В., Новоселов К. П., Пройдаков А. В., Фролова М. В., Чупракова А. С., Кулагин А. Д., Паровичникова Е. Н. ПРОБЛЕМЫ УЧЕТА ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ.....	184	Гительзон Д. Г., Васильев А. Э., Данишян К. И. АРТЕРИАЛЬНАЯ И ВЕНОЗНАЯ АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ.....	195
Владовская М. Д., Морозова Е. В., Алексеев С. М., Дунаев Ю. А., Кобиясов В. А., Мейке Г. А., Мясников А. А., Новицкий А. В., Новоселов К. П., Пройдаков А. В., Фролова М. В., Чупракова А. С., Кулагин А. Д. ОРГАНИЗАЦИЯ И ДОСТУПНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ.....	185	Гительзон Д. Г., Васильев А. Э., Данишян К. И. АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ И АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СТЕНТИРОВАНИИ ВЕН.....	195
Власова Е. Е., Македонская О. Г., Касаткин М. А., Фаенко А. П., Фишер А. А. ЦИФРОВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ СЛУЖБЫ КРОВИ ЗА 15 ЛЕТ.....	185	Гладышева М. А., Обухова Т. Н., Алимова Г. А., Шишигина Л. А., Ершов А. А., Сейдалиева К. Р., Сергеева А. М., Кохно А. В., Паровичникова Е. Н. АНОМАЛИИ ЧИСЛА КОПИЙ УЧАСТКОВ ДНК У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ИЗ ГРУППЫ НИЗКОГО ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА.....	196
Войтко М. С., Поспелова Т. И., Скворцова Н. В., Шибуняева Я. Ю., Сорокин О. В. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СИНБИОТИКОВ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	186		

Глинкина С. А., Ковригина А. М. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОМОНОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ТРЕПАНОБИОПТАХ КОСТНОГО МОЗГА	196	Джулакян У. Л., Бойко Н. В., Менделеева Л. П., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н. ПРОГРАММЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ, РЕАЛИЗУЕМЫЕ В ФОРМЕ СТАЖИРОВКИ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ	206
Глинкина С. А., Ковригина А. М., Смирнова С. Ю., Моисеева Т. Н. ДИАГНОСТИКА СОЧЕТАННОЙ ОПУХОЛИ НА МАТЕРИАЛЕ ТРЕПАНОБИОПТАТА КОСТНОГО МОЗГА	197	Джулакян У. Л., Бойко Н. В., Коробкова А. А., Левченко О. К., Менделеева Л. П., Паровичникова Е. Н. СТАНДАРТИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ КАК ОСНОВА ПОДГОТОВКИ КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ С ЦЕЛЬЮ ОКАЗАНИЯ КАЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ	207
Глинкина С. А., Чеботарев Д. И., Ковригина А. М., Троицкая В. В. ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ У БЕРЕМЕННЫХ ПАЦИЕНТОК С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ	197	Долгополов И. С., Рыков М. Ю. ВЛИЯНИЕ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ НА ДИАГНОСТИКУ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ	207
Глушенко Д. Ю., Дудина Г. А., Оганнисян А. А., Мабудзаде Ч. К. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛИМФОЦИТОВ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ (CAR-T) В УСЛОВИЯХ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	198	Долгополов И. С., Рыков М. Ю. ВРОЖДЕННЫЙ Т- И НК-КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ С НАРУШЕНИЕМ В ЭКСПРЕССИИ БЕТА-ИНТЕГРИНА НА НЕЙТРОФИЛАХ У ПАЦИЕНТА С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ KMT2D: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	208
Голобоков А. В., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Садыкова Н. В., Петровский Д. Ю., Королёва А. А., Ткачук А. И., Ким А. Ю., Зоренко В. Ю. ПРИЧИНЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К РЕВИЗИОННОМУ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЮ ПРИ ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ	199	Долгополов И. С., Субботина Н. А., Менткевич Г. Л., Рыков М. Ю. АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ДЕТЕЙ	208
Головина Е. М., Асланян К. С., Жарков П. А. ПОЗДНЯЯ ФОРМА ВИТАМИН-К-ЗАВИСИМОЙ КОАГУЛОПАТИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ	199	Долгушина Ю. В., Кузнецова О. С. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ ТРИПЛЕТОМ IsdPD В ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (PRMM)	209
Гордюшина И. В., Крылова Т. В., Железнякова С. В. ПОКАЗАТЕЛИ ФЕРРОПАНИЛИ В ДИАГНОСТИКЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У КАДРОВЫХ ДОНОРОВ КРОВИ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ	199	Дорофеева А. И., Шипунова И. Н., Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Чабаева Ю. А., Михайлова Е. А. ИЗМЕНЕНИЕ СВОЙСТВ СТРОМАЛЬНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ИЗ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДО НАЧАЛА ТЕРАПИИ	209
Горенкова Л. Г., Мангасарова Я. К., Звонков Е. Е. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНОЙ ФОРМЫ СИНДРОМА СЕЗАРИ	200	Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Шуплецова И. А., Чабаева Ю. А. ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ	210
Горенкова Л. Г., Мангасарова Я. К., Кузьмина Л. А., Чабаева Ю. А., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ	200	Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Чабаева Ю. А., Скидан Н. И., Мангасарова Я. К., Аль-Ради Л. С., Смирнова С. Ю., Пискунова И. С., Атрошенко Е. А., Кравченко С. К., Магомедова А. У. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДУКЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ VEACORP-14 ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ	210
Горенкова Л. Г., Магомедова А. У., Мангасарова Я. К., Ковригина А. М., Звонков Е. Е. КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ КОЖНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ В ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ	201	Дробинина А. П., Грачев А. Е., Рыжко В. В., Грибанова Е. О. МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ (MGCS) С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ	211
Грачёв А. Е., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Гальцева И. В., Габеева Н. Г., Капранов Н. М., Цой Ю. А., Королева Д. А., Шухов О. А., Звонков Е. Е. ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА ВЫСОКОГО РИСКА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 65 ЛЕТ	201	Дрокова Д. Г., Попова Н. Н., Рыбкина Е. Б., Лавришинец К. А., Захарько Е. И., Ускова О. С., Петрова Н. А., Соболева Н. П., Марыина С. А., Дроков М. Ю., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Двириных В. Н., Паровичникова Е. Н. ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК	211
Грачёв А. Е., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Цой Ю. А., Королёва Д. А., Звонков Е. Е. ТРАНСФОРМАЦИЯ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА В ДБКЛ — НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ТЕРАПИЮ	202	Дубова О. Е., Рисинская Н. В., Васильева В. А., Дубняк Д. С., Никулина Е. Е., Юшкова А. А., Кузьмина Л. А., Судариков А. Б. ДОНОРСКИЙ ХИМЕРИЗМ В КЛЕТКАХ КРОВИ И В СВОБОДНО ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ДНК ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК	212
Грибов В. В., Ватутин Н. Т., Складная Е. В. РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ СТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ В СОСТАВЕ СХЕМ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ	202	Дьячук Е. Е., Агеева Т. А., Нечунаева И. Н. РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ПОСТРАДИАЦИОННОЙ АНГИОСАРКОМЫ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ	213
Гришина Г. В., Касьянов А. Д., Ласточкина Д. В., Сидоркевич С. В. ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У ДОНОРОВ СО СНИЖЕНИЕМ УРОВНЯ ФЕРРИТИНА В КРОВИ	203	Егорова Е. К., Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Гилязитдинова Е. А., Ковригина А. М. ЛОКАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА	213
Гришина Г. В., Касьянов А. Д., Сидоркевич С. В. РИСК РАЗВИТИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ У ДОНОРОВ КРОВИ	204	Елхова С. С., Филатова Л. В., Зюзгин И. С., Волчёнков С. А., Семиглазова Т. Ю. СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ МОБИЛИЗАЦИИ СТОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ КРОВЬ ЦИТАРАБИНОМ В СРЕДНИХ ДОЗАХ + Г-КСФ С КОМБИНАЦИЕЙ ПЛЕРИКСАФОР + Г-КСФ У ПАЦИЕНТОВ С ФАКТОРАМИ РИСКА НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНОЙ МОБИЛИЗАЦИИ	214
Гришина Е. Ю., Желнова Е. И., Каримова Е. А., Зотина Е. Н., Якимец В. Н., Гаглоева Д. Э., Кондратьев В. И., Юсупова Э. Р., Барях Е. А., Мисюрина Е. Н. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БОРТЕЗОМИБ- И ЛЕНАЛИДОМИД-СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ. СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ГКБ № 52	204	Емелина Е. И., Паэгле Д. А., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г. СИСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ БЕЗ КЛИНИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАВШЕЙ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ	215
Гурьянова М. А., Шухов О. А., Чельшева Е. Ю., Петрова А. П., Быкова А. В., Немченко И. С., Гаврилова Л. В., Кузьмина Е. А., Туркина А. Г. РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ В РЕМИССИИ БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ С ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИЕЙ СНИЖЕННЫМИ ДОЗАМИ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ В РАМКАХ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ READIT-2020	205	Ерошенков Д. Ю., Алешина О. А., Васильева А. Н., Терехова Е. О., Боголюбова А. В., Сердюк Я. В., Шитиков С. А., Теляшов М. А., Иванова Н. О., Ненашева Т. А., Налбандян С. А., Галстян Г. М., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. CAR-T-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНОМ РЕЦИДИВЕ Pb-ПОЗИТИВНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА ПОСЛЕ ИММУНОТЕРАПИИ БЛИНАТУМОМАБОМ	215
Джулакян У. Л., Бойко Н. В., Менделеева Л. П., Левченко О. К., Галстян Г. М., Гальцева И. В., Двириных В. Н., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Троицкая В. В., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н. ПРАКТИКО-ОРИЕНТИРОВАННОЕ ОБУЧЕНИЕ КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ	205		
Джулакян У. Л., Левченко О. К., Хоменя Е. А., Менделеева Л. П., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н. ПЕРВИЧНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ АККРЕДИТАЦИЯ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КВАЛИФИЦИРОВАННЫМИ КАДРАМИ»	206		

Жоголев Д. К., Бондаренко С. Н., Смирнова А. Г., Власова Ю. Ю., Аюбова Б. И., Чернышова Д. А., Пастухов Н. К., Эстрина М. А., Алянский А. Л., Иванова Н. Е., Бабенко Е. В., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Морозова Е. В., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРВОЙ РЕМИССИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФОСФАМИДА	216	Иваногло Н. М., Крылова Т. В., Шапошникова И. В., Козак С. С. ИЗМЕНЕНИЕ НОМЕНКЛАТУРЫ ЭРИТРОЦИТОСодержащих СРЕД, ПЕРЕЛИТЫХ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2021–2023 ГОДЫ	226
Зайцев Д. А., Пластинина Л. В., Данилина А. М., Пискунова И. С., Королева Д. А., Смольянинова А. К., Петрова А. Н., Троицкая В. В. О РЕЗУЛЬТАТАХ ОРГАНИЗАЦИИ И ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» В 2023 ГОДУ	217	Иванчей О. С., Моор Ю. В. АНАЛИЗ ВЫДАЧИ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ ИЗ ГБУЗ НСО «НКЦК» ЗА ПЕРИОД 2017–2022 гг.	226
Зайцев Д. А., Герасимова И. Р., Коновалова А. А., Гармаева Т. Ц. О НЕКОТОРЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ РЕШЕНИЯХ ПРИ ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НАУЧНЫХ СОТРУДНИКОВ	218	Игнатова Е. Н., Тихомиров Д. С., Демин М. В., Туполева Т. А. СОЧЕТАННАЯ ВГВ- И ВГС-ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ	227
Захарько Е. И., Маркитан Е. П., Наумова И. Н., Чабаяева Ю. А., Сергеева А. М., Двирник В. Н. ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ С НИЗКИМ ЦИТОЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА	218	Ионова Т. И., Никитина Т. П., Порфирьева Н. М., Пройдаков А. В., Лыжурова Е. В., Володичева Е. М., Мхитарян Л. А., Мартынова Ю. П., Читанова Т. В., Есеева Н. Б., Иванова М. О., Поспелова Т. И., Лямкина А. С., Ломаиа Е. Г., Лазорко Н. С., Новоселов К. П., Князева Е. А., Кулагин А. Д. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ (ИП) И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ РУКСОЛИТИНИБОМ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	227
Захарько Е. И., Двирник В. Н., Яцык Г. А., Алешина О. А., Рыбкина Е. Б., Дрокова Д. Г., Лавришинец К. А., Наумова И. Н., Чабаяева Ю. А., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С Т-КЛЕТОЧНЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ	219	Исаева Н. В., Зорина Н. А., Утемов С. В., Попонина Е. А. ОЦЕНКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЕМОПОЭЗА У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК	228
Захарько Е. И., Маркитан Е. П., Наумова И. Н., Сергеева А. М., Чабаяева Ю. А., Куликов С. М., Двирник В. Н. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОДСЧЕТА ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ЛИКВОРА В КАМЕРЕ ФУКСА — РОЗЕНТАЛЯ И АВТОМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗАТОРА SYSMEX UF-500	220	Исинова Г. А., Соколов А. Н., Алешина О. А., Котова Е. С., Васильева А. Н., Кашлакова А. И., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Паровичникова Е. Н. ПРИМЕНЕНИЕ БЛИНАТУМОАБА И ВЕНЕТОКЛАКСА У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМИ ФОРМАМИ (p/p) Ph-НЕГАТИВНОГО В-КЛЕТОЧНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА (Ph- В-ОЛЛ)	228
Зверева О. Н. ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ	220	Кабанов П. С., Шналиева Н. А., Кулемина О. В., Сиордия Н. Т., Лазорко Н. С., Сбитякова Е. И., Точеная Е. Н., Алексеева Ю. А., Иванов В. В., Конради А. О., Ломаиа Е. Г. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ	229
Звонков Е. Е., Королева Д. А., Щецова О. О., Габеева Н. Г., Галстян Г. М., Шекина А. Е., Теляшов М. А., Смольянинова А. К., Бадмажапова Д. С., Татарникова С. А., Беляева А. В., Обухова Т. Н., Троицкая В. В., Ковригина А. М., Бидерман Б. В., Сударики А. Б., Масчан М. А., Паровичникова Е. Н. CAR-T КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ПОЖИЛОГО БОЛЬНОГО ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TP53 И ГИПЕРЛЕЙКОЦИТОЗОМ: 2 ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ	221	Калашникова Д. В., Герман К. В., Дударев В. Е., Еремеева Е. Ф., Кириллова Е. Г., Пелипас И. М., Цинченко Я. Д., Шлыкова В. В. СПОНТАННАЯ ГЕМАТОМА У ПАЦИЕНТА С МИЕЛОФИБРОЗОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	229
Звонков Е. Е., Королева Д. А., Щецова О. О., Дроков М. Ю., Габеева Н. Г., Галстян Г. М., Бадмажапова Д. С., Татарникова С. А., Смольянинова А. К., Беляева А. В., Кузьмина Л. А., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Гальцева И. В., Бидерман Б. В., Сударики А. Б., Паровичникова Е. Н. ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ TP53 ПО ПРОТОКОЛУ «ЛКМ-2016»	221	Калашникова Д. В., Мордык А. В., Пузырева Л. В. ИЗМЕНЕНИЯ В КОСТНОМ МОЗГЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИТОПЕНИЯМИ, ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ОПОРТУНИСТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	230
Звонков Е. Е., Габеева Н. Г., Королева Д. А., Татарникова С. А., Бадмажапова Д. С., Беляева А. В., Бидерман Б. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Галстян Г. М., Масчан М. А., Конопли Н. Е., Паровичникова Е. Н. CAR-T КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВНЫХ/РЕФРАКТЕРНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ	222	Калмыкова О. С., Дубинкин И. В., Демидова Е. С., Рукавишников Е. Е. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АЛЛОИМУНИЗАЦИИ ПО РЕДКОМУ АЛЛОАНТИГЕНУ ЭРИТРОЦИТОВ Кра	230
Зорина Н. А., Минаева Н. В., Хоробрых М. Н., Лагунова М. В., Целоусова О. М., Васкина Е. А., Татаурова И. П. РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С ПРИОБРЕТЕННОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ	222	Канкумашева Э. И. АГРЕССИВНАЯ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНАЯ АНГИОИММУНОБЛАСТНАЯ Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА (АИТЛ), СОПРЯЖЕННАЯ С COVID-19 ИНФЕКЦИЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	231
Зубарева Л. М., Донсков С. И., Гапонова Т. В., Ильичев В. Н., Игнатова Н. Б., Васильев Н. И., Михайлова Н. М. АДСОРБЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ГРУППОСРЕЦИФИЧЕСКОГО А-АНТИГЕНА ЭРИТРОЦИТОВ И ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ БОЛЬНЫХ ОРВИ COVID-19	223	Капорская Т. С., Князюк Н. Ф., Касьянова А. Д., Долинская Ю. В., Петрова Л. М. КОНЦЕПЦИЯ «ВСТРОЕННОГО КАЧЕСТВА» В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ГБУЗ ИОКБ)	232
Ибрагимов А. М., Баранова О. Ю., Кичигина М. Ю., Рогожин Д. В., Сенченко М. А., Гришина И. В., Исакова А. А., Антипова А. С., Тумян Г. С. ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НИВОЛУМАБА В ЛЕЧЕНИИ САРКОМЫ ИЗ ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ	224	Капорская Т. С., Князюк Н. Ф., Касьянова А. Д., Долинская Ю. В., Петрова Л. М. ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ СОЗДАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ НА БАЗЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ	232
Ибрагимов А. М., Баранова О. Ю., Антипова А. С., Паллодина А. Д., Купрышина Н. А., Колбацкая О. П., Тумян Г. С., Исакова А. А., Шпирко В. О. ИНТУЗУМАБ ОЗОГАМИЦИН В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНОГО ТЕЧЕНИЯ В-КЛЕТОЧНЫХ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ. ОПЫТ НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА	224	Карданова М. А., Соколов А. Н., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Бессмертный Д. К., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. МОНИТОРИНГ ХИМЕРНОГО ТРАНСКРИПТА SVFВ-МУН11 НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ	233
Иваногло Н. М., Крылова Т. В., Шапошникова И. В., Козак С. С. ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ КОМПОНЕНТАМИ ДОНОРСКОЙ КРОВИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19	225	Капранов Н. М., Бигильдеев А. Е. СИЛЬНЫЕ ИММУННЫЕ ПРИВИЛЕГИИ Nes-GFP+ МСК В МОДЕЛИ ОЧАГОВ ЭКТОПИЧЕСКОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ У ИММУНИЗИРОВАННОГО ПРОТИВ GFP МЫШИ-РЕЦИПИЕНТА ДИКОГО ТИПА	233
		Карпенко Д. В., Бигильдеев А. Е. ВОСПАЛЕНИЕ СТИМУЛИРУЕТ СТВОЛОВУЮ СИСТЕМУ В МОДЕЛИ ОЧАГОВ ЭКТОПИЧЕСКОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ	234
		Карпенко Д. В., Капранов Н. М., Бигильдеев А. Е. ГИБРИДНЫЕ ОЧАГИ ЭКТОПИЧЕСКОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ В НЕТРАНСГЕННЫХ МЫШАХ ЛИНИИ B10 ПОЗВОЛЯЮТ ВЫЖИВАНИЕ КЛЕТОК, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ИММУНОГЕННЫЙ МАРКЕР GFP	234
		Карташова А. С., Февралева И. С., Кузьмина Е. А., Бидерман Б. В., Степанова Е. А., Большаков И. В., Челышева Е. Ю., Туркина А. Г., Сударики А. Б. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МУТАЦИЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ В ХИМЕРНОМ ГЕНЕ BCR::ABL1 ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ МЕТОДОМ АЛЛЕЛЬ-СПЕЦИФИЧНОЙ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ	234

Каххарова Н. Х. ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА His 166Arg В ГЕНЕ FCGR2A ПРИ МИЕЛОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ.	235
Каюмов А. А., Ачилова О. У. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МОБИЛИЗАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ЛИМФОМОЙ В УЗБЕКИСТАНЕ.	235
Ким А. Ю., Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Петровский Д. Ю., Сампиев М. С., Королева А. А., Садыкова Н. В., Голобоков А. В., Мишин Г. В., Ражаева М. У. ПЕРИПРОТЕЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ В ПЕРИОД С 2015 ПО 2018 ГОД, ОПЫТ ОТДЕЛЕНИЯ.	236
Кислова М. И., Дмитриева Е. А., Наумова Е. В., Почтарь М. Е., Луговская С. А., Кобзев Ю. Н., Гладышева М. А., Обухова Т. Н., Бидерман Б. В., Сударинов А. Б., Птушкин В. В., Никитин Е. А. КОМБИНАЦИЯ ИБРУТИНИБА И ВЕНЕТОКЛАКСА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХЛЛ И КОМПЛЕКСНЫМ КАРИОТИПОМ.	236
Клеина Е. В., Волошин С. В., Семенова Н. Ю., Бакай М. П., Смирнова А. П., Лазарева Н. М., Карягина Е. В., Успенская О. С., Зюзгин И. С., Сидоркевич С. В., Мартынкевич И. С. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АБЕРРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МАНТИНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ.	237
Ключагина Ю. И., Зейналова П. А., Громова Е. Г., Семенова А. А., Петрова Г. Д., Валиев Т. Т., Ибрагимов А. М., Аракелян А. В., Шпирко В. О., Тумян Г. С. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПЕРВИЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ И ГЕМОДИАЛИЗ-ЗАВИСИМОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.	238
Ковынев И. Б., Яхонтов Д. А., Бады А. О., Пуртова Л. А., Поспелова Т. И. КАРДИОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КУРСОВОЙ ТЕРАПИИ АГРЕССИВНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ.	239
Ковынев И. Б., Агакишиев М. М. ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СТИГМЫ ФЕРРОПТОЗА МИЕЛОКАРИОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ.	239
Кодзокова А. А., Щецова О. О., Королева Д. А., Звонков Е. Е. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПОЖИЛОГО БОЛЬНОГО С ПЕРВИЧНОЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ.	239
Козаев Г. М., Исинова Г. А., Галстян Г. М., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Блудова А. Е., Плиева И. И. УСПЕШНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО КУРСА ПО ПРОГРАММЕ АЗАЦИТИДИН, ВЕНЕТОКЛАКС У ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА С ОМЛ, КОМОРБИДНЫМ СТАТУСОМ И ТЯЖЕЛЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ.	240
Козич Ж. М., Мартинков В. Н., Веялкин И. В., Близин Д. А. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ГОМЕЛЬСКОГО РЕГИОНА БЕЛАРУСИ.	241
Колесникова М. А., Сенькова А. В., Зенкова М. А. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ШКАЛА РИСКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ.	241
Кольгаева Э. И., Дроков М. Ю., Выборных Д. Э., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Паровичникова Е. Н. СВЯЗЬ СЕМЕЙНОГО ПОЛОЖЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЮ И ДЕПРЕССИЕЙ.	242
Комарцева Е. Ю., Каплина А. А., Козырева В. А., Шатохин Ю. В., Снежко И. В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ БОЗУТИНИБА В ПРЕОДОЛЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В 6-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТКИ С ХМЛ С МУТАЦИЯМИ КИНАЗНОГО ДОМЕНА ГЕНА BCR-ABL Y253F/H, F359C/V, T315I.	242
Конова З. В., Хамаганова Е. Г., Урыбин И. Ю., Гальцева И. В., Дроков М. Ю., Масликова Ю. В., Полова Н. Н., Михальцова Е. Д., Королева О. М., Сайдуллаева И. С., Кольгаева Э. И., Омарова Ф. А., Дубняк Д. С., Довыденко М. В., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н. ВЛИЯНИЕ ГЕНОВ КИЛЛЕРНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК И ИХ ЛИГАНДОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.	243
Коробицына О. В., Шульга А. Г. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ВЕНЕТОКЛАКСОМ И ОБИНУТУЗУМАБОМ У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА С ДЕЛЕЦИЕЙ 17p (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ).	243
Королева Д. А., Щецова О. О., Габеева Н. Г., Бадмажапова Д. С., Смольянинова А. К., Ковригина А. М., Бидерман Б. В., Никулина Е. Е., Сударинов А. Б., Обухова Т. Н., Звонков Е. Е. ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ ПО ПРОТОКОЛУ «ПТЛ-2022».	244
Королева А. А., Выборных Д. Э., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Петровский Д. Ю., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Зоренко В. Ю. ТИПЫ ВИКТИМНОГО ПОВЕДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ.	245
Королева Д. А., Щецова О. О., Габеева Н. Г., Татарникова С. А., Бадмажапова Д. С., Беляева А. В., Мангасарова Я. К., Марголин О. В., Магомедова А. У., Ковригина А. М., Бидерман Б. В., Никулина Е. Е., Сударинов А. Б., Обухова Т. Н., Звонков Е. Е. ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА mNHL-BFM-90 С ИНТЕГРАЦИЕЙ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ.	245
Костин Ф. Н. ПРИМЕНЕНИЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ. АКТУАЛЬНОСТЬ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ОКАЗАНИИ ПРОФИЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.	246
Костин Ф. Н. ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМЫ ЭЛЕКТРОННОЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ПРИМЕРЕ ПРОФИЛЯ «ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ И ГЕМАТОЛОГИЯ».	247
Кострома И. И., Аксенова А. Ю., Жук А. С., Зотова И. В., Степченкова Е. И., Новицкий А. В., Грицаев С. В. ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ.	247
Кострома И. И., Аксенова А. Ю., Жук А. С., Зотова И. В., Степченкова Е. И., Новицкий А. В., Грицаев С. В. ДРАЙВЕРНЫЕ СОМАТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ.	248
Кострома И. И., Аксенова А. Ю., Жук А. С., Зотова И. В., Степченкова Е. И., Новицкий А. В., Грицаев С. В. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ.	248
Костюк Д. Ю., Фидарова З. Т., Лучкин А. В., Котова Е. С., Соколов А. Н., Алешина О. А., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. МОДИФИКАЦИЯ ПРОТОКА ОЛЛ-2016 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА СО СМЕШАНЫМ ИММУНОФЕНОТИПОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.	249
Кохно А. В., Соколова М. А., Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Гилязитдинова Е. А., Колошейнова Т. И., Гармаш А. С., Новикова Д. В., Кузьмина Е. А. ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕГИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА-2b У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.	249
Кохно А. В., Соколова М. А., Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Гилязитдинова Е. А., Колошейнова Т. И., Ковригина А. М., Двирнык В. Н., Треглазова С. А., Моисеева Т. Н. КЛИНИЧЕСКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ С Рb-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ.	249
Кохно А. В., Блудова А. Е., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Чабаяева Ю. А., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н. ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЗКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИМ ПРАЙМИНГОМ У БОЛЬНЫХ С МДС С ИЗБЫТОК БЛАСТОВ (МДС-Иb) И ОМЛ С ИЗМЕНЕНИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С МИЕЛОДИСПЛАЗИЕЙ (ОМЛ-мд).	250
Кравцова А. А., Мангасарова Я. К., Марголин О. В., Абдурашидова Р. Р., Звонков Е. Е. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ПСЕВДОПРОГРЕССИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК.	251
Крайzman А. А., Арутюнян Н. К., Соловьев М. В., Менделеева Л. П. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТКИ С AL-АМИЛОИДОЗОМ ПОЧЕК И КОСТНОГО МОЗГА.	252
Крайzman А. А., Соловьева М. В., Соловьев М. В., Менделеева Л. П. ДЛИТЕЛЬНЫЕ РЕМИССИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ.	252
Крылова А. Ю., Тихомиров Д. С., Игнатова Е. Н., Солдатова А. А., Мисько О. Н., Туполева Т. А. МАРКЕРЫ HbV И HCV У ПАЦИЕНТОВ В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.	253
Кузема Е. С., Малюшкина Е. С., Капорская Т. С., Петрова Л. М., Романова Е. В., Лыскова В. А., Кустанович М. А., Грекина М. И., Лужнова Н. Н., Ребриков А. Н., Шнайдер А. А., Алексеев Д. И. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАРАТУМУАБА В ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ ПЕРЕД АУТО-ТГСК.	253

Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Довыденко М. В., Королева О. М., Покровская О. С., Конова З. В., Миронова Д. А., Карасева Л. А., Судариков А. Б., Хамаганова Е. Г., Паровичникова Е. Н. РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ	254	Лепехина М. А., Хамаганова Е. Г., Кузьмина Е. П., Леонов Е. А., Абдрахимова А. Р., Хижинский С. П., Урыбин И. Ю. НУЛЕВЫЕ HLA-АЛЛЕЛИ У НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК БАЗЫ ДАННЫХ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ	264
Кузьминова Е. П., Хижинский С. П., Абдрахимова А. Р., Леонов Е. А., Гапонова Т. В., Хамаганова Е. Г. ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОНОРОВ РЕГИСТРА ИЗ ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ	254	Лепков С. В., Тумян Г. С., Коломийцев О. А., Лунина С. Ю., Семенова А. А., Тулицина Д. Н., Захаров О. Д., Чернова Н. Г., Макунина Э. А., Гаврилина Н. С., Борисовская С. В., Купрышина Н. А., Мануйлова О. О., Савкина К. В., Лазарев В. А., Иващенко Р. А., Погодина Е. П., Лепкова Н. В., Жила Е. С., Эттингер О. А., Никитин И. Г. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (ПППД) У БОЛЬНЫХ С ГЕПАТИТОМ С, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИНДОЛЕНТНЫМИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ ВГС+ИХЛ	265
Кузьмич Е. В., Павлова И. Е., Кострома И. И., Грицаев С. В. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНТИ-HLA АНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ПОЛУЧИВШИХ ТЕРАПИЮ С ПРИМЕНЕНИЕМ БОРТЕЗОМИБА	255	Ликольд Е. Б., Бидерман Б. В., Пискунова И. С., Смирнова С. Ю., Дмитриева Е. А., Бялик Т. Е., Никитин Е. А., Судариков А. Б. МУТАЦИИ R1CSG2 У ХЛЛ БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ИНГИБИТОРАМ ВТК	265
Кумукова И. Б. МАЛООБЪЕМНЫЙ МЕТОД ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ	255	Лозовая М. В., Гармаева Т. Ц., Дрозд Н. Н., Менделеева Л. П. НЕКОТОРЫЕ ЗНАЧИМЫЕ АСПЕКТЫ РЕЗУЛЬТАТОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (РИД) ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ (НИР) В НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ	266
Кунафина Р. И., Сираева Э. Р., Асфандиярова И. В., Волков А. А. УСПЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛАТУЗУМАБА ВЕДОТИНА В ТЕРАПИИ DOUBLE-HIT ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ	256	Лужнова Н. Н., Хороших О. В., Киселева Н. В., Белохвостикова Т. С., Капорская Т. С., Корякина Л. Б. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ ПО ДАННЫМ ГБУЗ ИОКБ	266
Кунафина Р. И., Исхакова А. И., Сираева Э. Р., Канкумашева Э. Р., Касьянова В. А., Галинурова И. И., Асфандиярова И. В. РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕЖИМА ВЕАСOPP-ESC В ГАУЗ РКВД МЗ РБ У ПАЦИЕНТОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ГРУППЫ ПРОГНОЗА С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА	257	Лучкина В. К., Братухина М. М., Алешина О. А., Волков Н. В., Васильева А. Н., Ахмерзаева З. Х., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Яцук Г. А., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. СЛУЧАЙ ОБРАТИМОЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФИЛТЕРИТИНИБА У БОЛЬНОГО С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ С МУТАЦИЕЙ FLT3-ITD	267
Куркина Н. В., Сеськина А. А., Митрохина А. О. МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА (СЛОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С И САХАРНОГО ДИАБЕТА)	257	Лыскова В. А., Капорская Т. С., Кузема Е. С., Лужнова Н. Н., Ребриков А. Н., Малюшкина Е. С., Петрова Л. М., Романова Е. В., Кустанович М. А., Грекина М. И., Шнайдер А. А., Данилова Е. А., Токарева Н. П. ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ В ДЕБЮТЕ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	268
Куркина Н. В., Чегодаева Л. В., Скоробогатова Л. Н. БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА (ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РЕЖИМЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ)	258	Мадзяра О. П., Черных Ю. Б., Митина Т. А. КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ Фолликулярной лимфомы в московской области	268
Куркина Н. В., Левина Т. М., Хохлова Л. Н. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХЕЛАТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ ГЕМОХРОМАТОЗЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	258	Макеева Л. М., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г. ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ВСР::ABL-ТИРОЗИНКИНАЗЫ	269
Курманова О. В., Кожемяко О. В., Кривоносова Н. В. АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ НИЗКОГО УРОВНЯ ГЕМОГЛОБИНА В ХАБАРОВСКЕ ЗА 2022 ГОД	259	Малолеткина Е. С., Лазарева О. В., Паровичникова Е. Н., Кохно А. В. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ТРЕПАНОБИОПСИИ КОСТНОГО МОЗГА ВРАЧАМИ-ГЕМАТОЛОГАМИ	269
Куртов И. В., Кривова С. П., Давыдкин И. Л. ИЗБЫТОК ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ ОСТРЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗАХ	260	Мальчикова А. О., Фролова И. Н., Клясова Г. А. ЗНАЧЕНИЯ ИНДЕКСА ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ ГАЛАКТОМАННАНА У РАЗНЫХ ВИДОВ ASPERGILLUS, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ЖИДКОСТИ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА ОТ БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНЫМ АСПЕРГИЛЛЕЗОМ ЛЕГКИХ	270
Кустанович М. А., Грекина М. И., Капорская Т. С., Лужнова Н. Н., Романова Е. В., Лыскова В. А., Кузема Е. С., Петрова Л. М., Малюшкина Е. С., Ребриков А. Н., Киселев И. В. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА С ВНЕКОСТНОМОЗГОВЫМ РОСТОМ (ПЛАЗМОЦИТОМА ПРАВОЙ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ)	260	Мамонов В. Е., Чеботарев Д. И., Соловьева А. А., Наконечный В. А., Пономарев Р. В., Лукина Е. А. ЛУЧЕВЫЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ	270
Кучер М. А., Салтыкова Н. Г., Быкова Т. А., Власова Ю. Ю., Голощапов О. В., Паина О. В., Слесарчук О. А., Смирнов Б. И., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК	261	Мангасарова Я. К., Моисеева Т. Н., Багова М. О., Нестерова Е. С., Марголин О. В., Горенкова Л. Г., Абдурашидова Р. Р., Магомедова А. У., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н., Кравченко С. К. РОЛЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РЕЦИДИВАХ И РЕФРАКТЕРНОМ ТЕЧЕНИИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА	271
Лазарева О. В., Пурло А. Г., Чабаяева Ю. А., Малолеткина Е. С. СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ИНФОРМАЦИИ О ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	261	Мансурова Ю. Р., Сафуанова Г. Ш., Якупова Э. В., Байрамгулов Р. Р. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН	271
Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Двирный В. Н., Панасенко М. Н., Пурло А. Г., Цыба Н. Н., Паровичникова Е. Н. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ МЕТОДОМ РЕЙТИНГОВАНИЯ	261	Мартышева Н. В., Кириченко А. М., Приступа А. С., Болотин С. Г. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БОЗУТИНИБА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ВО 2-й, 3-й и 4-й ЛИНИИ ТЕРАПИИ	272
Ласточкина Д. В., Касьянов А. Д., Голованова И. С., Тарковская Л. Р., Гришина Г. В., Ким Е. В. ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ КОМБИНИРОВАННОГО ГИПОТЕРМИЧЕСКОГО ХРАНЕНИЯ	262	Марченко Я. М., Хачатрян М. В., Григорян З. Э. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК, И БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК	272
Латышев В. Д., Костина И. Э., Щепина К. М., Дейнеко Н. Л., Ковригина А. М., Лукина Е. А. ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ЭКСПРЕССИИ PERK В БИОПТАТАХ ПОРАЖЕННЫХ ТКАНЕЙ У БОЛЬНЫХ С ГИСТИОЦИТОЗАМИ	263		
Лемешко Ю. И., Сушевский А. Б., Дегтярева Е. В., Метлицкая Е. С. НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ФАКТОРА VIII У НОВОРОЖДЕННОГО В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	263		
Леонов Е. А., Хамаганова Е. Г., Кузьминова Е. П., Абдрахимова А. Р., Хижинский С. П., Гапонова Т. В. ВЫЯВЛЕНИЕ 46 НОВЫХ АЛЛЕЛЕЙ С ПОМОЩЬЮ СЕКВЕНИРОВАНИЯ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ У ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК РЕГИСТРА ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ	264		

Масликова У. В., Караваева О. С., Омарова Ф. А., Кольгаева Э. И., Карасева Л. А., Сайдуллаева И. С., Конова З. В., Миронова Д. А., Дубняк Д. С., Довыденко М. В., Полова Н. Н., Васильева В. А., Михальцова Е. Д., Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Паровичникова Е. Н. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПЕРВИЧНОЙ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.	273
Махмадалиева Г. З. ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТА СХСР4 ДЛЯ МОБИЛИЗАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ В УЗБЕКИСТАНЕ.	273
Мацуга А. А., Абоян И. А., Нистратов Г. П., Снежко И. В., Бурнашева Е. В., Шатохин Ю. В. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЕЗНИ ЭРДГЕЙМА — ЧЕСТЕРА.	273
Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Куликов С. М., Чабаяева Ю. А., Гилязитдинова Е. А., Новоселов К. П., Князева Е. А., Степочкин И. С., Егорова А. С., Королева Е. В., Сычева Т. М., Бельгесова В. Е., Путинцева А. Ю., Сендерова О. М., Васильева И. В., Комарцева Е. Ю., Каплина А. А., Бахтина В. И., Михалев М. А., Черных Ю. Б., Паровичникова Е. Н. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМИ СИМПТОМАМИ В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИИ.	274
Меликян А. Л., Толмачева А. О., Пустовая Е. И., Познякова Ю. М., Пшеничникова О. С., Мишина О. С., Сурин В. Л., Зозуля Н. И. МУН9-АССОЦИИРОВАННЫЕ ТРОМБОЦИТОПАТИИ.	274
Менделеева Л. П., Гармаева Т. Ц., Герасимова И. Р., Зайцев Д. А., Коновалова А. А., Стаценко Т. П., Дрозд Н. Н., Лозовая М. В., Паровичникова Е. Н. ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ В 2022–2023 гг.	275
Минеева А. С., Карасева Л. А., Омарова Ф. А., Штыркова С. В., Гржимоловский А. В., Грибанова Е. О., Данишян К. И., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н. ВЫПОЛНЕНИЕ АЛЛО-ТГСК У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ СИГМОСТОМИИ.	275
Миронова Т. П., Самойлова Е. В., Наумова К. В., Давыдкин И. Л. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ПО СХЕМЕ FCR.	276
Мишин Г. В., Зоренко В. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Голобоков А. В., Сампиев М. С., Петровский Д. Ю., Королева А. А., Ким А. Ю. ТОТАЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА ПРИ КОСТНОМ АНКИЛОЗЕ У БОЛЬНОГО ГЕМОФИЛИЕЙ В.	277
Мотыко Е. В., Михалева М. А., Шуваев В. А., Волошин С. В., Кустова Д. В., Кириенко А. Н., Герт Т. Н., Леппянен И. В., Широких П. Г., Линников С. Ю., Гарифуллин А. Д., Ефремова Е. В., Кузяева А. А., Шмидт А. В., Кувшинов А. Ю., Сидоркевич С. В., Мартынкевич И. С. ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ И ОЦЕНКА ЕГО ВЛИЯНИЯ НА ПРОГНОЗ.	277
Модел С. В., Семенова А. А., Налбандян С. А., Лучкин А. В., Новиков В. А., Фидарова З. Т., Троицкая В. В. КОНТРОЛЬ И КОРРЕКЦИЯ ОШИБОК АВТОМАТИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОСТИ КОРРЕГИРОВАННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СИСТОЛЫ СЕРДЦА ПРИ МОНИТОРИНГЕ ТОКСИЧНОСТИ ТЕРАПИИ ТРИОКСИДОМ МЫШЬЯКА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ.	278
Моисеев И. С., Епифановская О. С., Алянский А. Л., Певцов Д. Э., Цветков Н. Ю., Бабенко Е. В., Власова Ю. Ю., Паина О. В., Быкова Т. А., Морозова Е. В., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д. ВЛИЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ДОНОРА НА ИСХОД АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФОСФАНА.	278
Мокин Д. А., Королева О. М. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ИЗ ДОНОРСКИХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК У РЕЦИПИЕНТА АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА.	279
Момот Д. А., Мамаев А. Н., Кудинов А. В., Момот А. П., Неймарк М. И. АПРОБАЦИЯ НОВОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ D-ДИМЕРА В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19.	279
Момот А. П., Вдовин В. М., Шахматов И. И. ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ЛОКАЛЬНОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФИБРИН-МОНОМЕРА ПРИ ЕГО СИСТЕМНОМ ВВЕДЕНИИ В УСЛОВИЯХ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНИ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.	280
Моор Ю. В. ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДОНОРОВ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ.	280
Моор Ю. В., Казакова И. П. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ АКТИВИРОВАННЫХ ДОНОРОВ ГСК.	281
Мотин Ю. Г., Мамаев А. Н., Кошечев И. В., Мотина Н. В., Рудакова Д. М. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛОТНЫХ ГРАНУЛ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ КРОВОТОЧИВОСТЬЮ.	281
Мустяцэ В. Г., Кирка В. С., Виноградов И. Б., Голуб А. Н., Мустяцэ Л. З., Сгибнева-Бобейко Н. В., Чебану И. В., Уреску Д. С. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И МЕНЕДЖМЕНТ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА.	282
Мустяцэ В. Г., Стратан В. Г., Мереуцэ И. Е. РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ И РЕФРАКТЕРНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ: БИОХИМИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ.	282
Накастоев И. М., Гальцева И. В., Спицын В. К., Давыдова Ю. О., Байтерякова О. Н., Капранов Н. М., Гапонова Т. В. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.	283
Накастоев И. М., Гальцева И. В., Спицын В. К., Давыдова Ю. О., Байтерякова О. Н., Егорова Е. К., Гапонова Т. В., Капранов Н. М. ВЛИЯНИЕ СРОКОВ ХРАНЕНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ИХ ВЫЖИВАЕМОСТЬ.	283
Наумова К. В., Гриценко Т. А., Носков К. К., Миронова Т. П., Самойлова Е. В. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГИПЕРГОМОЦИТЕМИЕЙ.	283
Неведрова О. Е., Баранникова Л. В., Белозерская Г. Г., Момот А. П., Кабак В. А., Логвинова Ю. С., Калелова А. В., Голубев Е. М., Росса А. А. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЛОКАЛЬНЫХ ПОКРЫТИЙ НА ИХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.	284
Никитина Т. П., Мельниченко В. Я., Федоренко Д. А., Саржевский В. О., Банникова А. Е., Богатырев В. С., Мамедова А. А., Мочкин Н. Е., Панченко А. К., Рукавицын А. А., Самойлова А. А., Шорохов Н. С., Порфирьева Н. М., Ионова Т. И. РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ ЭЛЕКТРОННОГО ДНЕВНИКА САМОЧУВСТВИЯ ПАЦИЕНТА «ЭД-САМ» ДЛЯ МОНИТОРИНГА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.	284
Овсепян В. А., Дьяконов Д. А., Фокина Е. С. ПЕРСИСТЕНЦИЯ КЛОНАЛЬНОГО ГЕМОПОЭЗА В КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА.	285
Осипов А. А., Соколов А. Н., Фидарова З. Т., Лучкин А. В., Семенова А. А., Лукьянова И. А., Котова Е. С., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ АТО+АТРА+БОРТЕЗОМИВ В СОЧЕТАНИИ С ВЕНЕТОКЛАКСОМ И СОРАФЕНИБОМ РАННЕГО НЕЙРОРЕЦИДИВА ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА, РЕФРАКТЕРНОГО К ИНТРАТЕКАЛЬНОМУ ВВЕДЕНИЮ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ.	285
Охота В. К., Данилина А. М., Соколов А. Н., Двирнык В. Н., Захарько Е. И., Кузьмина Л. А., Грибанова Е. О. СМЕНА ЛИНЕЙНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ БЛАСТНЫХ КЛЕТОК В ПЕРИОД ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА.	286
Очирова О. Е., Уланова И. С., Алексеева А. Н., Жалсанова Э. Б., Карпова А. Г., Хажеева А. А. ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С ДВОЙНОЙ РЕФРАКТЕРНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ЗАРАЖЕНИЯ НОВОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-CoV-2 В ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЕ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.	287
Очирова О. Е., Дондокова А. Т. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ТРИПЛЕТОМ НА ОСНОВЕ ИЗАТУКСИМАБА ПОСЛЕ АУТО-ТГСК.	287
Очирова О. Е., Уланова И. С., Алексеева А. Н., Жалсанова Э. Б., Карпова А. Г., Хажеева А. А. ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19.	287
Очирова О. Е., Уланова И. С., Алексеева А. Н., Жалсанова Э. Б., Карпова А. Г., Хажеева А. А. ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С ДВОЙНОЙ РЕФРАКТЕРНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ЗАРАЖЕНИЯ НОВОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-CoV-2 В ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЕ.	288
Очирова О. Е., Алексеева А. Н., Жалсанова Э. Б., Карпова А. Г., Быкова Е. Ж., Уланова И. С., Сдобоева А. В., Дондокова А. Т. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАБЛЮДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ХЛЛ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНЫМ ОТВЕТом НА ТЕРАПИЮ АКАЛАБРУТИНИБОМ.	288
Падерина А. С., Мангасарова Я. К., Абдурашидова Р. Р., Багова М. О., Королёва Д. А., Звонков Е. Е., Магомедова А. У. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ ДИФфуЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННОЙ.	289

Панева М. А., Кириллова Е. Г., Герман К. В. ЭВОЛЮЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА НА КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕРЕ: ОПЫТ 20-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ.	289
Панкрашкина М. М., Виноградова О. Ю., Шихбабаева Д. И., Мурзабекова М. А., Черников М. В., Неверова А. Л., Птушкин В. В. РЕЗУЛЬТАТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ.	290
Панкрашкина М. М., Виноградова О. Ю., Муха Л. А., Шихбабаева Д. И., Неверова А. Л., Кочкарева Ю. Б., Черников М. В., Перова В. П., Птушкин В. В. РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЛЕТНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОПОЭТИНА ВО ВТОРОЙ И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ.	290
Пастухов Н. К., Бондаренко С. Н., Аюбова Б. И., Жоголев Д. К., Смирнова А. Г., Власова Ю. Ю., Карягина Е. В., Успенская О. С., Нередыко Ю. С., Пашнева Е. А., Кочергина А. П., Ильясов Р. К., Черных Ю. Б., Дунаев Ю. А., Самородова И. А., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. ПРИМЕНЕНИЕ ВЕНЕТОКЛАКСА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ.	291
Персиянова Н. В., Сердюк О. Д. ОБИНУТУЗМАБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ.	292
Пестрикова А. О., Попонина Е. А., Кудрявцева Т. Л., Утемов С. В. ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОХРАННОСТИ РАЗМОРОЖЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ.	292
Петрова Л. М., Ребриков А. Н., Капорская Т. С., Малюшкина Е. С., Лыскова В. А., Киселев И. В., Кузема Е. С., Шнайдер А. А., Лужнова Н. Н., Романова Е. В., Кустанович М. А., Грекина М. И. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С КОМБИНИРОВАННЫМ РЕЦИДИВОМ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА НА БАЗЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГБУЗ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ИОКБ.	293
Петрова Е. С., Оганнисян А. А., Дудина Г. А. ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.	293
Петрова Л. М., Ребриков А. Н., Лыскова В. А., Шнайдер А. А., Малюшкина Е. С., Киселев И. В., Лавшук А. М., Алексеенко Д. И., Пилявин Л. Я., Мишарина Н. П., Новопашина Н. Н., Хороших О. В., Киселева Н. В., Капорская Т. С., Дудин П. Е. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (АЛЛО-ТГСК) ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ НА БАЗЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГБУЗ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ИОКБ.	294
Пехова К. А., Сидорова Ю. В., Лукьянова И. А., Двирных В. Н., Захарько Е. И., Сударинов А. Б., Северина Н. А., Обухова Т. Н., Глинщикова О. А., Февралева И. С., Бидерман Б. В., Кашлакова А. И. ЛЕЙКОЦИТОЗ, ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ И ИММУНОФЕНОТИ- ПИЧЕСКАЯ ЗРЕЛОСТЬ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА.	294
Пирогова О. В., Кудяшева О. В., Черноус М. В., Городнова М. А., Ламден Д. К., Новицкая К. А., Смирнова А. Г., Яковлева А. В., Ионин В. А., Ананьин А. М., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ AL-АМИЛОИДОЗЕ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ.	295
Пирогова О. В., Кудяшева О. В., Черноус М. В., Толстова С. В., Новицкая К. А., Саганова Е. С., Сиповский В. Г., Добронравов В. А., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИЕЙ РЕНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ.	296
Пискунова И. С., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Захарько Е. И., Атрошенко Е. А., Гармаш А. С., Двирных В. Н., Кохно А. В., Ликольд Е. Б. ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ С АТИПИЧНЫМ ИММУНОФЕНОТИПОМ (CD23⁺).	296
Пискунова И. С., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Пластинина Л. В., Данилина А. М., Зайцев Д. А., Троицкая В. В. ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХЛЛ) В АСПЕКТЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЙ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ.	297
Плиева И. И., Фидарова З. Т., Бессмертный Д. К., Лучкин А. В., Дроков М. Ю., Абрамова А. В., Булгаков А. В., Троицкая В. В., Михайлова Е. А., Паровичникова Е. Н. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «НИЗКИХ ДОЗ» ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФОСФАМИДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК БОЛЬНЫМ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ.	297
Познякова Ю. М., Пшеничникова О. С., Мишина О. С., Толмачева А. О., Пустовая Е. И., Яковлева Е. В., Меликян А. Л., Зозуля Н. И., Сурин В. Л. СПЕКТР МУТАЦИЙ ГЕНА MUN9 В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ.	298
Покровская О. С., Кузьмина Л. А., Конова З. В., Васильева В. А., Довыденко М. В., Королева О. М., Меликян А. Л., Рисинская Н. В., Гальцева И. В., Паровичникова Е. Н. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОФИБРОЗОМ.	298
Поспелова Т. И., Войтко М. С., Нечунаева И. Н., Воронцова Е. В., Шебуняева Я. Ю. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.	299
Поспелова Т. И., Агеева Т. А., Солдатова Г. С., Войтко М. С., Шебуняева Я. Ю. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ.	299
Поспелова Т. И., Лямкина А. С., Борковская А. А., Колесникова М. А., Дараган Е. В., Нечунаева И. Н., Воронцова Е. В., Обгольц Ю. Н., Мельниченко Е. В. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ХМЛ В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ РЕГИОНЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.	300
Поспелова Т. И., Березина О. В., Нечунаева И. Н., Ковынев И. Б., Обгольц Ю. Н., Колесникова М. А., Борковская А. А., Мишенин А. В., Мельникова Т. В., Бурундукова М. В., Мельниченко Е. В. ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В г. НОВОСИБИРСКЕ.	300
Поспелова Т. И., Бабаева Т. Н., Обгольц Ю. Н., Сибирцева В. Н. ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ.	301
Поспелова Т. И., Лямкина А. С., Скворцова Н. В., Воронцова Е. В. ОЦЕНКА КОМОРБИДНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ С ПОМОЩЬЮ ИНДЕКСА М. CHARLSON (CCI).	301
Поспелова Т. И., Березина О. В., Нечунаева И. Н., Воронцова Е. В., Обгольц Ю. Н., Колесникова М. А., Борковская А. А., Дараган Е. В., Сибирцева В. Н. ОПЫТ ТЕРАПИИ СЕЛЕКТИВНЫМ ИНГИБИТОРОМ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА АКАЛАБРУТИНИБОМ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ.	302
Потапенко В. Г., Климович А. В., Щекина Л. А., Улейская Г. И., Медведева Н. В. РЕПОПУЛЯЦИЯ В-ЛИМФОЦИТОВ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ.	302
Потапенко В. Г., Забутова Ю. В., Котова Н. А., Криволапов Ю. А., Лыщев А. А., Мартынкевич И. С., Небелицкая О. В., Самородова И. А., Медведева Н. В. ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ СИНДРОМЫ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.	303
Похабов Д. С., Байюклин А. В., Ягосфаров А. Н., Гороховский В. С., Кожемяко О. В., Жибурт Е. Б. РЕИНФУЗИЯ КРОВИ: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ.	303
Пристанковская Е. А., Мачнева Е. Б., Ольхова Л. В., Курицына М. С., Шестопалов Г. И., Николаева Ю. А., Скоробогатова Е. В. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КЛЕТОЧНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК АЛЛОГЕНННОГО ГЕМОПОЭТИЧЕСКОГО ТРАНСПЛАНТАТА — НЕСТАНДАРТНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ.	304
Просвирина Н. В., Моор Ю. В. ИЗУЧЕНИЕ ПЕРИОДА НАХОЖДЕНИЯ ДОНОРОВ В РЕГИСТРЕ ДО ДОНАЦИИ ГСК.	304
Просвирина Н. В., Моор Ю. В., Шамаева Г. В. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА ГБУЗ НСО «НКЦК» С МЕДИЦИНСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ.	305
Просвирина Н. В., Моор Ю. В., Райс Н. В. ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ АЛЛОИММУННЫХ АНТИЭРИТРОЦИТАРНЫХ АНТИТЕЛ У ДОНОРОВ ГБУЗ НСО «НКЦК».	305
Пыхтеева М. В., Трухина Д. А., Мамаев А. Н., Томилина О. П., Кошеед И. В., Терехов С. С., Тараненко И. А., Григорьева Е. В., Кудинов А. В., Момот А. П. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФИБРИН-МОНОМЕРА У БОЛЬНЫХ С СЕПТИЧЕСКИМ ДВС-СИНДРОМОМ МЕТОДАМИ, ОСНОВАННЫМИ НА ИММУНОТУРБОРИМЕТРИИ.	306
Пятиизбянцев Т. А., Шакирова А. И., Сергеев В. С., Лепик К. В., Попова М. О., Кулагин А. Д. НОВАЯ ПРОГРАММИРУЕМАЯ НУКЛЕАЗА EBCL11A-FMPU-TALEN ДЛЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНЫХ БОЛЕЗНЕЙ И β-ТАЛАССЕМИИ.	306
Райс Н. В., Моор Ю. В., Просвирина Н. В. СКРИНИНГ АНТИТЕЛ К ЯДЕРНОМУ АНТИГЕНУ ВИРУСА ГЕПАТИТА В У ДОНОРОВ ГБУЗ НСО «НКЦК».	307
Рехтина И. Г., Хышова В. А., Зозуля Н. И., Менделеева Л. П. ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ ТЕРАПИИ СИСТЕМНОГО AL-АМИЛОИДОЗА.	307

Решетова А. И., Головкин А. С., Бадаев Р. Ш., Хомченко А. В., Ломаиа Е. Г., Моторин Д. В. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.....	308
Рогова Е. С., Анисимова Е. В., Гусева Н. А., Царева Е. В., Кривова С. П. РАННИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ.....	308
Рожков Е. В., Кожемяко О. В., Новикова Е. В., Ягосфаров А. Н. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА МАССИВНОЙ ТРАНСФУЗИИ В ТЕРАПИИ АКУШЕРСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ.....	309
Рожков Е. В. ВЫСОКОДОЗНЫЙ ТРОМБОЦИТАФЕРЕЗ, КРИТЕРИИ ОТБОРА ДОНОРОВ.....	309
Романова Е. В., Капорская Т. С., Петрова Л. М., Лужнова Н. Н., Лыскова В. А., Ребриков А. Н., Киселев И. В., Кустанович М. А., Грекина М. И., Малюшкина Е. С., Кузема Е. С., Шнайдер А. А., Коробейников И. В., Абрамович Т. Г. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ГИЙЕНА — БАРРЕ У ПАЦИЕНТКИ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ.....	310
Романовская О. А., Бакулина А. Ю., Найденова М. Ю., Зейлер Е. И., Кожемяко О. В. АЛЛОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ДОНОРОВ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ.....	310
Романюк Е. В., Котова Е. С., Алешина О. А., Соколов А. Н., Бессмертный Д. К., Абрамова А. В., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Грибанова Е. О., Паровичникова Е. Н. РАЗНОНАПРАВЛЕННАЯ СМЕНА ЛИНИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ.....	311
Рудакова Т. А., Моисеев И. С., Барабанщикова М. В., Цветков Н. Ю., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ТРАНСФУЗИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В КАЧЕСТВЕ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ГИПОФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.....	312
Рудакова Т. А., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Цветков Н. Ю., Юровская К. С., Услюмилова К. В., Владовская М. Д., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОИДНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ.....	313
Рыбкина Е. Б., Магомедова А. У., Двирник В. Н., Дрокова Д. Г., Захарько Е. И., Никулина Е. Е., Большаков И. В., Сударики А. Б., Габеева Н. Г., Мангасарова Я. К., Звонков Е. Е. ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЕ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ В ДЕТЕКЦИИ ОПУХОЛЕВОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПРИ В-КЛЕТОЧНЫХ КРУПНОКЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ.....	314
Рыщук А. А., Сараева Н. О., Дмитриев Р. М. ОПЫТ УСПЕШНОГО ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТКИ С ГИПОПРОКОНВЕРТИНЕМИЕЙ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ.....	314
Савосина Н. А., Барях Е. А., Иванова Д. Д., Марын Д. С., Мисюрин Е. Н. ЛИМФОМА ХОДЖКИНА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ, РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ.....	315
Садовская А. В., Петинати Н. А., Дорофеева А. И., Шипунова И. Н., Дризе Н. И., Васильева А. Н., Алешина О. А., Карасева Л. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н. СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ УГНЕТАЮТ РОСТ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ.....	315
Садыкова Н. В., Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Королева А. А., Петровский Д. Ю., Сампиев М. С., Голобоков А. В. ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКИЕ ОССИФИКАТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ.....	316
Сайдуллаева И. С., Дроков М. Ю., Туполева Т. А., Тихомиров Д. С., Солдатова Т. А., Демин М. В., Довыденко М. В., Михальцова Е. Д., Попова Н. Н., Конова З. В., Каравасева О. С., Масликова У. В., Оморова Ф. А., Кольгаева Э. И., Карасева Л. А., Миронова Д. А., Дубняк Д. С., Королева О. М., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Покровская О. С., Паровичникова Е. Н. ВЛИЯНИЕ ВГЧ-6А/В-ИНФЕКЦИИ НА РАЗВИТИЕ ОСТРОЙ РТПХ.....	316
Саломашкина В. В., Пшеничникова О. С., Перина Ф. Г., Сурин В. Л. СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ГЕМОФИЛИИ А, ВЫЗВАННОЙ ВСТАВКОЙ МОБИЛЬНОГО ЭЛЕМЕНТА В ЭКЗОН 14 ГЕНА F8.....	317
Самойлова Е. В., Миронова Т. П., Давыдкин И. Л., Наумова К. В., Степанова Т. Ю., Кривова С. П. ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНОТИПОВ Lys198Asn EDN1 rs5370 И УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ.....	317
Санникова С. С., Савинова М. Т., Дресвянникова Э. Э. ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА: ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНО-РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ОМЛ КОМБИНАЦИЕЙ ВЕНЕТОКЛАКСА С ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИМИ АГЕНТАМИ.....	318
Санникова С. С., Савинова М. Т., Дресвянникова Э. Э. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. НАБЛЮДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С МЕТАХРОННОЙ ОПУХОЛЮ.....	319
Сараева Н. О., Зарубин М. В. ОПЫТ СОЗДАНИЯ ИРКУТСКОГО СЕГМЕНТА ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА.....	320
Сафуанова Г. Ш., Рябчикова Н. Р., Сафуанова Д. Р., Латыпова А. А. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН.....	320
Свидельская Г. С., Брускова Е. Н., Игнатова А. А., Полетаев А. В., Серегина Е. А., Жарков П. А., Миндукшев И. В., Гамбарян С. П., Пантелеев М. А. ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛЛАГЕН-ИНДУЦИРОВАННОЙ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ МЕТОДОМ МАЛОУГЛУБОВОГО СВЕТООТРАЩЕНИЯ.....	321
Северина Н. А., Сидорова Ю. В., Бидерман Б. В., Февралева И. С., Лукьянова И. А., Чабасова Ю. А., Двирник В. Н., Гальцева И. В., Обухова Т. Н., Сударики А. Б., Паровичникова Е. Н. ХАРАКТЕРИСТИКА МУТАЦИЙ В ГЕНЕ RUNX1 У БОЛЬНЫХ ОМЛ.....	322
Семенова А. А., Налбандян С. А., Галстян Г. М., Фидарова З. Т., Махия В. А., Латышкевич О. А., Троицкая В. В., Боголюбова А. В., Алешина О. А., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н. УСПЕШНАЯ CAR-T-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ ФОРМЫ ЛЕЙКОЗА БЕРКИТТА С ВОВЛЕЧЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	322
Семенова А. А., Гальцева И. В., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Алешина О. А., Грибанова Е. О., Галстян Г. М., Давыдова Ю. О., Никифорова К. А., Капранов Н. М., Суримова В. А., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ НЕЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.....	323
Семенова А. А., Аракелян А. В., Тумян Г. С., Камышанов С. С., Ибрагимов А. М., Ключагина Ю. И. ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В РОССИИ TЕСUAYU™ (TECLISTAMAB-CQUV) У ПАЦИЕНТКИ С РЕФРАКТЕРНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ.....	324
Семенова А. А., Аракелян А. В., Тумян Г. С., Колганов А. А., Петрова Г. Д., Цыренов Д. Д. ДАРАТУМУАБ В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ У ПАЦИЕНТКИ С ПРИЗНАКАМИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ.....	324
Семенова А. А., Аракелян А. В., Тумян Г. С., Субботин А. С., Петрова Г. Д., Ключагина Ю. И., Ибрагимов А. М., Кичигина М. Ю., Тупицына Д. Н., Колганов А. А., Строганова А. М. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ VRD У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПО ПРОТОКОЛУ ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ.....	325
Сеничкина Д. А., Шакирова А. И., Епифановская О. С., Гапоненко И. Н., Белоцерковская Е. В., Малышечева А. Б., Лепик К. В., Моисеев И. С. ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА ПУТЕМ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛ ИММУННЫХ «КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК».....	326
Сердюк О. Д., Персиянова Н. В., Яскульский Д. А., Кравцова И. В., Латыпова С. Г., Макаова Е. В., Величко С. В., Оберемченко К. С., Напос Л. И., Новосласская Н. В., Кучерявых Л. В., Смаглюк А. П. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛАТУЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ДИФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ (ДВКЛ).....	326
Сингатуллин Д. Р., Кислова М. И., Шаркунов Н. Н., Дмитриева Е. А., Юрова Е. В., Денисов Н. А., Птушкин В. В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ БРЕНТУКСИМАБА ВЕДОТИНА И БЕНДАМУСТИНА У ПАЦИЕНТОВ С КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КОГОРТЫ ПАЦИЕНТОВ БОТКИНСКОЙ БОЛЬНИЦЫ.....	327
Сидорова Ю. В., Горенкова Л. Г., Рыжикова Н. В., Бидерман Б. В., Звонков Е. Е., Сударики А. Б. ИССЛЕДОВАНИЕ КЛОНАЛЬНОЙ РЕАРАНЖИРОВКИ ГЕНОВ Т-КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА ПО ГАММА- И БЕТА-ЦЕПИ: ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ПОДХОДА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕАКТИВНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ.....	328
Скворцова Н. В., Ковынев И. Б., Нечунаева И. Н., Воронцова Е. В., Поспелова Т. И. АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО ИНДЕКСА КОМОРИДНОСТИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ.....	328
Скиба Я. Б., Полушин А. Ю., Владовская М. Д., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. ПРОФИЛЬ ЦЕФАЛГИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.....	329

Смирнова А. Г., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Смыкова О. Г., Афанасьева К. С., Гиндина Т. Л., Бабенко Е. В., Кулагин А. Д., Аюбова Б. И. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ	330	Соловьева М. В., Соловьев М. В., Иругова Э. З., Арутюнян Н. К., Крайзман А. А., Мамаева Е. А., Старцев А. А., Абакумова А. В., Менделеева Л. П. БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	337
Смирнова С. Ю., Аль-Ради Л. С., Якутик И. А., Моисеева Т. Н. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА МЕК-КИНАЗЫ ПРИ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОМ ЛЕЙКОЗЕ	330	Спицын В. К., Накастоев И. М., Чабаяева Ю. А., Давыдова Ю. О., Байтерьякова О. Н., Теляшов М. А., Куликов С. М., Гальцева И. В., Гапонова Т. В. ОЦЕНКА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФРАКЦИЙ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК ПОСЛЕ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОГО ХРАНЕНИЯ	338
Смолянинова А. К., Татарникова С. А., Беляева А. В., Габеева Н. Г., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Гемджян Э. Г., Звонков Е. Е. РИСК-АДАПТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РАСПРОСТРАНЕННОЙ СТАДИИ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭСКАЛИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА	331	Спицын В. К., Накастоев И. М., Чабаяева Ю. А., Давыдова Ю. О., Байтерьякова О. Н., Теляшов М. А., Куликов С. М., Гальцева И. В., Гапонова Т. В. СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АБСОЛЮТНОГО ЧИСЛА CD34⁺ КЛЕТОК В ПАРЕ КРИОКОНТЕЙНЕР-СПУТНИК ПОСЛЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ	338
Смолянинова А. К., Конопля Н. Е., Поляков С. Л., Саридзе Э. Х., Галстян Г. М., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н. ПЕРВЫЙ ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ CAR-T КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С Фолликулярной лимфомой (ФЛ)	331	Стародуб С. М., Сидорова Ю. В., Северина Н. А., Бидерман Б. В., Февралева И. С., Глинщикова О. А., Лукьянова И. А., Судариков А. Б. NGS ПРИ ОМЛ: ВЫЯВЛЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ FLT3 И КЛОНАЛЬНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ	339
Смолянинова А. К., Джулакян У. Л., Татарникова С. А., Габеева Н. Г., Беляева А. В., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Гармаш А. С., Гемджян Э. Г., Кохно А. В., Звонков Е. Е. ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ (ВДХТ) С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (АУТО-ТГСК) В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С НОДАЛЬНОЙ И СЕЛЕЗЕНОЧНОЙ ФОРМОЙ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ (НЛМЗ, ЛМЗС) ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА	332	Старцев А. А., Панасенко М. Н., Соловьев М. В., Соловьева М. В., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Хышова В. А., Иругова Э. З., Двирник В. Н., Менделеева Л. П. СОПОСТАВЛЕНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ И КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО БЕЛКА ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА VCAN У БОЛЬНЫХ ММ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	340
Смолянинова А. К., Сидорова Ю. В., Никулина Е. Е., Большаков И. В., Беляева А. В., Гемджян Э. Г., Судариков А. Б., Звонков Е. Е. МОНИТОРИНГ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ (МОБ) У РАННЕ НЕЛЕЧЕНЫХ БОЛЬНЫХ Фолликулярной лимфомой, ПОЛУЧИВШИХ ВЫСОКОДОЗНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ (ВДХТ) С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (АУТО-ТГСК) ПО ПРОТОКОЛУ «FL-015»	332	Стаценко Т. П., Коновалова А. А., Гармаева Т. Ц., Герасимова И. Р., Зайцев Д. А., Мулин М. О., Менделеева Л. П. ВОЗМОЖНОСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ СЕРВИСОВ ПРИ РАБОТЕ С АНАЛИТИЧЕСКИМИ ИНСТРУМЕНТАМИ ИНФОРМАЦИОННОГО ПОРТАЛА РОССИЙСКОГО ИНДЕКСА НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ (РИНЦ, elibrary.ru)	341
Смыкова О. Г., Федорова Л. В., Лепик К. В., Чекалов А. М., Кондакова Е. В., Стельмах Л. В., Байков В. В., Михайлова Н. Б., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. НИВОЛУМАБ-СОДЕРЖАЩИЕ РЕЖИМЫ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ	333	Суборцева И. Н., Меликян А. Л., Куликов С. М., Чабаяева Ю. А., Гилязитдинова Е. А., Новоселов К. П., Князева Е. А., Егорова А. С., Степочкин И. С., Королева Е. В., Сычева Т. М., Бельгесова В. П., Путинцева А. Ю., Сендерова О. М., Васильева И. В., Комарцева Е. Ю., Каплина А. А., Бахтина В. И., Михалев М. А., Черных Ю. Б., Паровичникова Е. Н. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МИЕЛОФИБРОЗОМ (ПЕРВИЧНЫЙ, ПОСТПОЛИЦИТЕМИЧЕСКИЙ, ПОСТТРОМБОЦИТЕМИЧЕСКИЙ) С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМИ СИМПТОМАМИ В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИИ	341
Снежко И. В., Бурнашева Е. В., Шатохин Ю. В., Мацура А. А., Зельцер А. Н., Харитонов М. В., Бурцева Е. А., Осипьян Э. Г., Кузуб Е. И., Куцмелова В. Ю., Сергиенко Н. А. ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ С ТРАНСФОРМАЦИЕЙ В ОСТРЫЙ МОНОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ПАЦИЕНТКИ С МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ ВАЛЬДЕНСТРЕМА	333	Суримова В. А., Чабаяева Ю. А., Рисинская Н. В., Сергеева А. М., Семенова А. А., Гальцева И. В., Менделеева Л. П., Куликов С. М. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ	342
Снежко И. В., Шатохин Ю. В., Бурнашева Е. В., Мацура А. А., Кузуб Е. И., Бурцева Е. А., Осипьян Э. Г., Рябикина Е. В., Дегтерева Е. В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЕНТУЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ДИФФУЗНОЙ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ CD20⁺, ALK⁺, CD 30⁺ ЛИМФОМЫ	334	Талько А. В., Князенок П. А., Свислоцкая М. Э., Невзорова В. А., Клочков Н. С., Шестопапов Е. Ю. ОПЫТ УСПЕШНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ	342
Снежко И. В. ¹ , Шатохин Ю. В. ¹ , Ищенко И. В. ² , Кудинова Э. Е. ² , Козаченко Я. В. ² , Сенченко А. А. ² , Рябикина Е. В. ¹ , Дегтерева Е. В. ¹ К ВОПРОСУ О ГЕМОТРАНСФУЗИОННОЙ ТАКТИКЕ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ У ДОНОРА АНТИГЕНА D СЛАБЫЙ	334	Тараненко И. А., Григорьева Е. В., Терехов С. С., Кудинов А. В., Момот К. А., Трухина Д. А., Пыхтеева М. В., Кошечев И. В., Мамаев А. Н., Момот А. П. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГЕНА СВОБОДНОГО ПРОТЕИНА S С ПОМОЩЬЮ НОВОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ И ИЗВЕСТНОЙ ЗАРУБЕЖНОЙ ТЕХНОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С ЛИЧНЫМ ТРОМБОТИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ	343
Снежко И. В., Шатохин Ю. В., Мацура А. А., Бурнашева Е. В., Бурцева Е. А., Осипьян Э. Г., Кузуб Е. И., Куцмелова В. Ю., Комарцева Е. Ю., Каплина А. А., Козырева В. А., Милованова О. В., Лапина Е. С., Смирнова А. С., Переудина И. А., Ефимова С. В., Переймак Г. А., Широкова З. А. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ	335	Тихонова А. И., Штыркова С. В., Шутов С. А., Данишян К. И. МАЛОИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРОИДАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ СИСТЕМЫ КРОВИ	344
Солдатова Г. С., Ахмедова Ф. Д., Емельянова Е. П., Николаева В. Д., Раупова М. Х. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОСЛЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ И В ПЕРИОД КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ	335	Токарева И. П., Дивакова Ю. В., Беляева Е. Л., Колосков А. В. СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАСТВОРИМОГО Р-СЕЛЕКТИНА И GRIP-АКТИВНОСТИ ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА У БОЛЬНЫХ СЕПСИСОМ БЕЗ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА	344
Солдатова Г. С., Поспелова Т. И., Агеева Т. А., Бгатов Н. П., Петров В. Б., Петухова А. В., Алхажали Я. Ж., Емельянова Е. П., Николаева В. Д., Ахмедова Ф. Д. ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА	336	Токарева Н. С., Кожемяко О. В., Хомичук Т. В. ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА ДОНОРОВ 18–22 ЛЕТ КАК КРИТЕРИЙ ЗДОРОВЬЯ ДОНОРСКОГО ПОТЕНЦИАЛА НАСЕЛЕНИЯ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ	345
Солдатова Е. С., Рожков Е. В., Рожкова Н. С. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ ПУЛИРОВАННОГО, ПРИГОТОВЛЕННОГО РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ	336		
Соловкова Н. Р., Сараева Н. О. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИЗАТУКСИМАБСОДЕРЖАЩЕГО ТРИПЛЕТА У ПАЦИЕНТА С РЕЦИДИВОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ПОСЛЕ АУТО-ТГСК	337		

Толстых Т. Н., Мисюрина Е. Н., Мингалимов М. А., Барях Е. А., Желнова Е. И., Иванова Д. Д., Кочнева О. Л., Чуднова Т. С., Поляков Ю. Ю., Макешова А. Б., Лысенко М. А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ ПО ДАННЫМ МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РЕГИСТРА В ПЕРИОД С 2019 ПО 2022 г.	345	Харасова З. М., Митина Т. А., Катаева Е. В., Трифонова Е. В., Черных Ю. Б., Белоусов К. А., Захаров С. Г., Высоцкая Л. Л., Варданян Р. В., Текеева З. Р., Журавлев О. Р., Ворошкевич А. А. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕНЕТОКЛАКСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОМЛ	355
Треглазова С. А., Февралева И. С., Соколова М. А., Кохно А. В., Сударики А. Б. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ITGA2 У БОЛЬНЫХ С МПН	346	Хижа В. В., Скверчинская Е. А., Миндукшев И. В. МОРФОЛОГИЯ ЭРИТРОЦИТОВ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ	355
Троицкая В. В., Кашлакова А. И., Латышкевич О. А., Махиня С. А., Галстян Г. М., Фидарова З. Т., Паровичникова Е. Н. ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ, У МАТЕРЕЙ КОТОРЫХ НА РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ ДИАГНОСТИРОВАЛИ ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ	346	Хижинский С. П., Хамаганова Е. Г., Кузьмина Е. П., Леонов Е. А., Лепехина М. А., Абдрахимова А. Р., Покровская О. С., Васильева В. А., Кузьмина Л. А. АНАЛИЗ МУЛЬТИЛОКУСНЫХ HLA-ГАПЛОТИПОВ В СЕМЬЯХ БОЛЬНЫХ С ПОКАЗАНИЯМИ К ПРОВЕДЕНИЮ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК	356
Троицкая В. В., Семенова А. А., Галстян Г. М., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Алешина О. А., Грибанова Е. О., Чабаяева Ю. А., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н. АНАЛИЗ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ РАЗНЫХ ПРОТОКОЛОВ ТЕРАПИИ	347	Хоробрых М. Н., Зорина Н. А., Лагунова М. В., Минаева Н. В., Самарина С. В., Докшина И. А., Фокина Е. С., Эндакова А. И. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛУТУЗУМАБ ВЕДОТИНА У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ	357
Турецкова В. В., Волкова С. А., Бердникова М. Л., Петрякова Ю. А. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОБИНТУЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО В-КЛЕТОЧНОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В УСЛОВИЯХ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА	348	Хрульнова С. А., Фёдорова А. В., Фролова И. Н., Ветохина А. В., Молчанова И. В., Куцевалова О. Ю., Ликольд Е. Б., Клясова Г. А. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ РАЗНЫХ СИКВЕНС-ТИПОВ К PNEUMONIAE С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ ИНФЕКЦИИ КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	357
Туртанова И. О., Морозова Е. В., Барабанщикова М. В., Власова Ю. Ю., Байков В. В., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Медведева Н. В., Шнейдер Т. В., Дорофеева Н. В., Ващенко Р. В., Карягина Е. В., Кулагин А. Д. ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ РУКСОЛИТИНИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОФИБРОЗОМ	348	Хрульнова С. А., Фёдорова А. В., Фролова И. Н., Ликольд Е. Б., Молчанова И. В., Ветохина А. В., Куцевалова О. Ю., Клясова Г. А. КЛОНАЛЬНЫЙ СОСТАВ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОВ ВИРУЛЕНТНОСТИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA С ПРОДУКЦИЕЙ МЕТАЛЛО-β-ЛАКТАМАЗ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ КРОВОТОКА И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	358
Фаенко А. П., Македонская О. Г., Филиппова А. А., Власова Е. Е., Иванова И. В., Касаткин М. А., Малышева Д. С., Колыхалова А. А. ГЕМОТРАНСМИССИВНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ: ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЦЕНТРЕ КРОВИ ФМБА РОССИИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ПЯТЬ ЛЕТ	349	Хышова В. А., Рехтина И. Г., Зозуля Н. И., Менделеева Л. П. ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ AL-АМИЛОИДОЗОМ	359
Федорова С. С., Ковынев И. Б., Поспелова Т. И., Шебуняева Я. Ю., Верякина Ю. А., Титов С. Е., Жимулев И. Ф. ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОРНК-ПРОФИЛЯ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ЛИМФОМЕ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ	349	Хышова В. А., Рехтина И. Г., Ковригина А. М., Силаев М. А., Менделеева Л. П. САРКОИДОЗОПОДОБНАЯ РЕАКЦИЯ НА ТЕРАПИИ ДАРАТУМУМАБОМ У ПАЦИЕНТКИ С AL-АМИЛОИДОЗОМ	359
Федорова С. С., Колесникова М. А., Поспелова Т. И., Березина О. В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ИБРУТИНИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ В-КЛЕТОЧНОЙ МАНТИЙНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ	350	Цыганок Т. Н., Рачкова О. И., Стремечкая Е. В. ОПЫТ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ И/ИЛИ РЕФРАКТЕРНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ТРИПЛЕТАМИ НА ОСНОВЕ ИЗАТУКСИМАБА	360
Фёдорова А. В., Клясова Г. А., Хрульнова С. А., Фролова И. Н., Ветохина А. В., Капорская Т. С., Молчанова И. В., Куцевалова О. Ю. СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ IN VITRO ЦЕФТАЗИДИМА/АВИБАКТАМА И ДРУГИХ АНТИБИОТИКОВ В ОТНОШЕНИИ KLEBSIELLA PNEUMONIA С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ И PSEUDOMONAS AERUGINOSA, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	350	Чеботарев Д. И., Данилина Т. П., Ковригина А. М., Гилязитдинова Е. А., Меликян А. Л. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ТУЧНОКЛЕТОЧНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ СИСТЕМНОГО МАСТОЦИТОЗА	360
Финякина М. Н., Никифорова К. А., Капранов Н. М., Суримова В. А., Чавынчак Р. Б., Гальцева И. В., Лукина Е. А. ОЦЕНКА СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА Т-ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ (ПНГ)	351	Челышева Е. Ю., Туркина А. Г., Полушкина Е. С., Шмаков Р. Г. ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ, ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ, РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ	361
Хабибуллин Н. Р., Мальчикова А. О., Хрульнова С. А., Коваль Н. О., Ликольд Е. Б., Клясова Г. А. ИДЕНТИФИКАЦИЯ РЕДКИХ ВИДОВ ASPERGILLUS spp. ПРИ ИНВАЗИВНОМ АСПЕРГИЛЛЕЗЕ ЛЕГКИХ	352	Чибашова А. В., Давыдкин И. Л., Хайретдинов Р. К., Данилова О. Е., Гиматдинова Г. Р., Нагорнова В. В., Наумова К. В. ИССЛЕДОВАНИЕ НАРУШЕНИЯ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ	361
Хабибуллин Н. Р., Мальчикова А. О., Ветохина А. В., Хрульнова С. А., Ликольд Е. Б., Коваль Н. О., Клясова Г. А. МУТАЦИИ В ГЕНЕ FKS У CANDIDA GLABRATA: ПЕРВОЕ СООБЩЕНИЕ В РОССИИ	352	Чибашова А. В., Наумова К. В., Гриценко Т. А., Габрильчак А. И., Носков К. К., Фатенкова Е. С. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА И ВТОРИЧНО РАЗВИВШЕЙСЯ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК ЗОНЫ МАНТИИ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TP53	362
Хайретдинов Р. К., Гиматдинова Г. Р., Кривова С. П., Чибашова А. В., Давыдкин И. Л., Рогозина Л. А., Данилова О. Е. NT-proBNP КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ТЕЧЕНИЯ ОМЛ	353	Чистяков С. И., Логинов В. И., Абрамов С. А., Бирюков М. Ю., Заиченко К. А. МЕРЫ СОЦИАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ ДОНОРОВ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ КАК ЭЛЕМЕНТ ПОПУЛЯРИЗАЦИИ БЕЗВОЗМЕЗДНОГО ДОНОРСТВА	362
Хамаганова Е. Г., Хижинский С. П., Урыбин И. Ю., Кузьмина Е. П., Абдрахимова А. Р., Леонов Е. А., Лепехина М. А., Васильева В. А., Дроков М. Ю., Покровская О. С., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н. HLA-DQ G2 РЕЦИПИЕНТА И РАЗВИТИЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ ГАПЛО-ТГСК	353	Чистяков С. И., Логинов В. И., Бирюков М. Ю., Абрамов С. А., Иевлев С. В. ДИНАМИКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ БЮДЖЕТНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ ВРАЧАМИ-ТРАНСФУЗИОЛОГАМИ	363
Хамаганова Е. Г., Кузьмина Е. П., Абдрахимова А. Р., Леонов Е. А., Лепехина М. А., Хижинский С. П., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н. МУЛЬТИЛОКУСНОЕ ОПТИМАЛЬНОЕ И ИНОЕ HLA-ТИПИРОВАНИЕ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК БАЗЫ ДАННЫХ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ	354	Чочаева Ж. Н., Бадмажапова Д. С., Габеева Н. Г., Смольянинова А. К., Королева Д. А., Татарникова С. А., Беляева А. В., Щецова О. О., Звонков Е. Е. СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА С ХЛЛ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ «RB + АКАЛАБРУТИНИБ»	363

Чулкова А. А., Двирнык В. Н., Кохно А. В., Наумова И. Н., Глинкина С. А., Паровичникова Е. Н. МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ С КОЛЬЦЕВЫМИ СИДЕРОБЛАСТАМИ, МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ/МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ С КОЛЬЦЕВЫМИ СИДЕРОБЛАСТАМИ И ТРОМБОЦИТОЗОМ: МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	364	Шналиева Н. А., Кабанов П. С., Кулемина О. В., Точеная Е. Н., Сиordia Н. Т., Лазорко Н. С., Сбитякова Е. И., Иванов В. В., Дышлюк М. М., Васильева Е. Ю., Ломаи Е. Г. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ МИОКАРДИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ (МП) У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ (ХМЛ) НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ (ИТК)	370
Шарапова М. А., Кучер М. А., Кулагин А. Д., Певцов Д. Э. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗАГОТОВКИ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ МЕТОДОМ АФЕРЕЗА НА РАЗЛИЧНЫХ СЕПАРАТОРАХ КЛЕТОК КРОВИ	364	Шпирко В. О., Тумян Г. С., Назаренко Т. А., Мартirosян Я. О., Петрова Г. Д., Никифорова Н. М., Ефиркина А. Ю., Монин И. С. ВОЗМОЖНОСТИ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА И ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ	370
Шебуняева Я. Ю., Поспелова Т. И., Войтко М. С. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПРОГРАММНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ	365	Шпирко В. О., Семенова А. А., Тумян Г. С., Аракелян А. В., Ибрагимов А. М., Ключагина Ю. И., Кошкина У. Г., Рамазанова С. Ф., Тупицына Д. Н., Петрова Г. Д., Никифорова Н. М., Ефиркина А. Ю., Монин И. С. ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОЛГОЛИМАБА, РОССИЙСКОГО ОРИГИНАЛЬНОГО ИНГИБИТОРА PD-1, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА	371
Шебуняева Я. Ю., Веряскина Ю. А., Поспелова Т. И. РОЛЬ МИКРОРНК В ФОРМИРОВАНИИ ТОКСИЧНОСТИ ПРОГРАММНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА	365	Штыркова С. В., Ходжаев Г. Г., Гурьянова М. А., Грибанова Е. О., Мудров А. А., Данишян К. И. ЛИКВИДАЦИЯ РЕКТОВАГИНАЛЬНОГО СВИЩА РАЩЕПЛЕННЫМ ВЛАГАЛИЩНО-ПРЯМОКИШЕЧНЫМ ЛОСКУТОМ У ПАЦИЕНТКИ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ	371
Шеломенцева Е. М., Волчков Е. В. АНАЛИЗ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ТРАНСКРИПТОМИКИ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У ДЕТЕЙ	366	Шутов С. А., Данишян К. И., Коваленко А. В., Новиков В. А., Зозуля Н. И., Горгидзе Л. А., Глебова А. И., Яковлева Е. В. ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ ОПЕРАЦИИ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ «НЕФАКТОРНОЙ» ТЕРАПИИ ПРИ ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМЕ ГЕМОФИЛИИ	371
Шемякина Е. Л., Шишкина А. В., Волкова С. А. ПЕРОРАЛЬНЫЙ ТРИПЛЕТ IRd В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	366	Шутов С. А., Данишян К. И., Новиков В. А., Зозуля Н. И., Коваленко А. В., Шинкевич Д. С., Протасов М. Ю., Шутова Н. А., Глебова А. И., Горгидзе Л. А., Зоренко В. Ю. ОСОБЕННОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ БОЛЬНЫМ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А И ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ, ПОЛУЧАЮЩИМ ПРЕПАРАТ ЭМИЦИЗУМАБ	372
Шерстнев А. А., Ковригина А. М., Горенкова Л. Г. ИЗУЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ GATA3 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА	367	Щекина А. Е., Дроков М. Ю., Галстян Г. М. УМЕНЬШЕНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ПОСТУПЛЕНИЯ В ОРИТ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ АЛЛО-ТГСК: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗА 2018–2023 гг.	372
Шестопалов Г. И., Евстратов Д. А., Мякова Н. В. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПО ПРОТОКОЛУ EuroNet-PHL-C1	367	Щекина А. Е., Налбандян С. А., Галстян Г. М. ВЛИЯНИЕ ЭКСПАНСИИ CAR-T-КЛЕТОК НА СРОКИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИТОКИНОВ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ В-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	373
Шнайдер А. А., Алексеенко Д. И., Капорская Т. С., Ребриков А. Н., Петрова Л. М., Лыскова В. А., Лавшук А. М., Пилявин Л. Я., Хороших О. В., Киселёва Н. В. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕЖИМА МОБИЛИЗАЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЫСОКОДОЗНОГО ЦИКЛОФОСФАМИДА	369	Эльгарова Д. А., Соловьев М. В., Старцев А. А., Крайзман А. А., Арутюнян Н. К., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Иругова Э. З., Менделеева Л. П. СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОБИЛИЗАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ГСК) У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (ММ) ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ФИЛГРАСТИМА И ЭМПЭГФИЛГРАСТИМА	374
Шнайдер А. А., Капорская Т. С., Ребриков А. Н., Петрова Л. М., Лыскова В. А., Малюшкина Е. С., Романова Е. В., Кустанович М. А., Кузема Е. С., Грекина М. И., Лужнова Н. Н., Киселёв И. В., Алексеенко Д. И., Новопашина Н. Н., Лавшук А. М., Пилявин Л. Я., Мишарина Н. П., Хороших О. В., Киселёва Н. В., Дудин П. Е. РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ В ГБУЗ «ИРКУТСКАЯ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА» С 2016 ПО 2023 г.	369		

МАТЕРИАЛЫ ДОКЛАДОВ VII КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ И IV КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

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

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

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

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

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

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

20 см по ультразвуковому исследованию с абдоминальным дискомфортом.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ОСОБЫЕ ФОРМЫ ТРОМБОЦИТОПЕНИЙ В ПРАКТИКЕ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ТЕРАПИЯ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

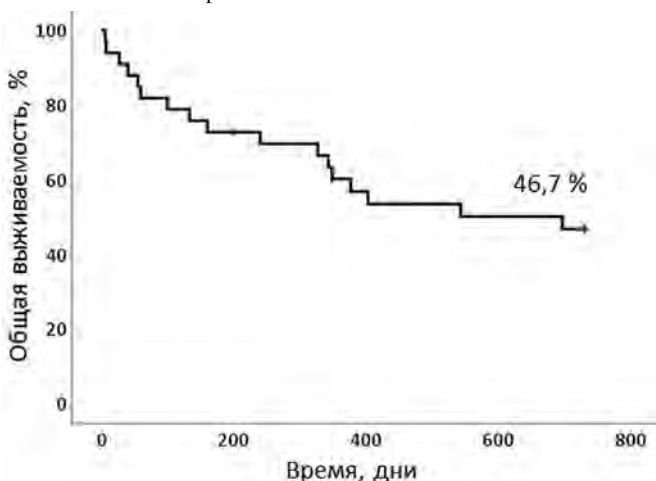


Рис. 1

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

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

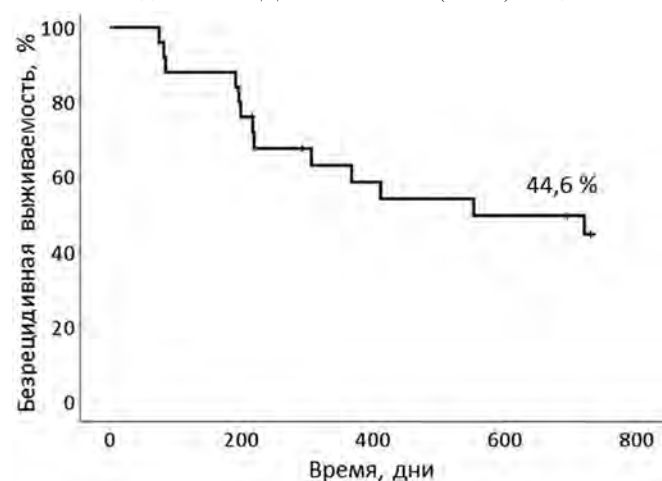


Рис. 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

АЛЛОГЕННАЯ ТГСК У ПАЦИЕНТОВ ОМЛ В ВОЗРАСТЕ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

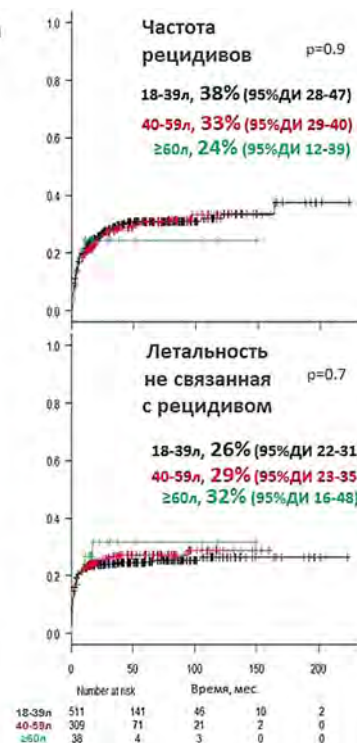
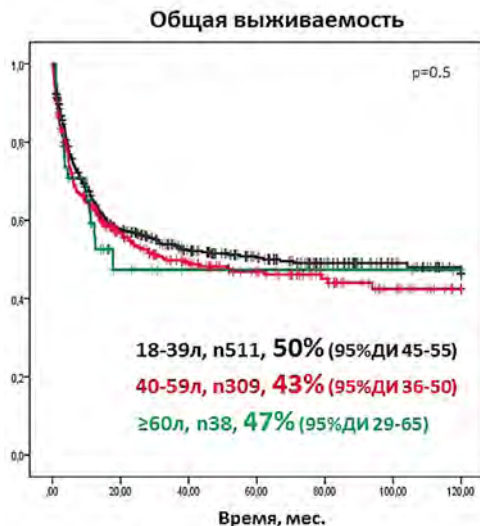


Рис.

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

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

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

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

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

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

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

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

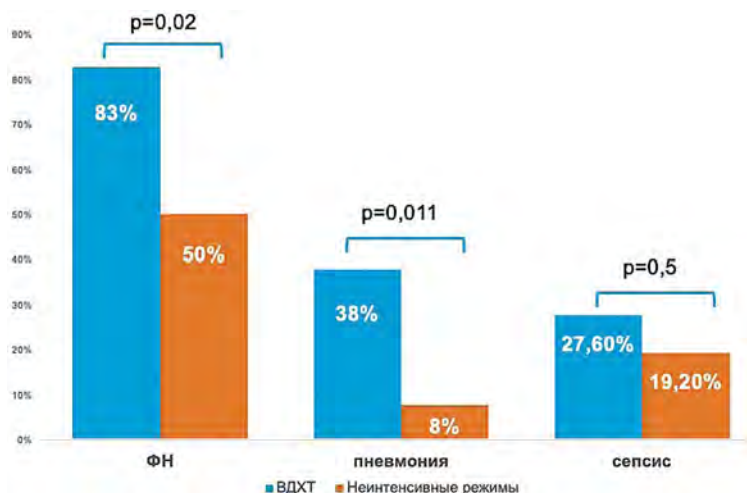


Рис.

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

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

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

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МИЕЛОФИБРОЗА

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

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

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

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

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

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

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

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

Примечание: «–» — отсутствие корреляции.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

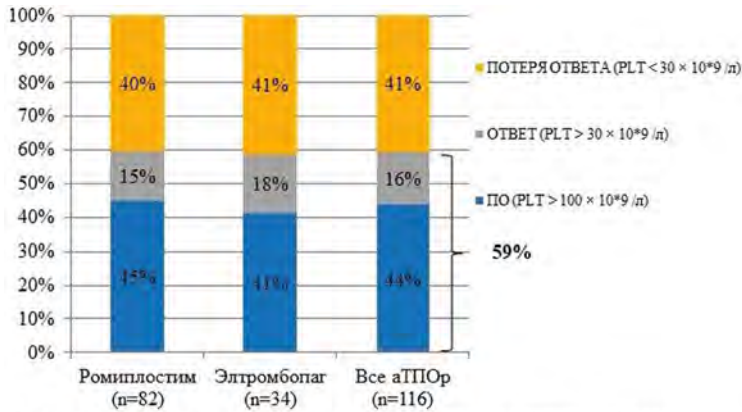


Рисунок 1. Частота сохранения ТО у пациентов с первичной ИТП после отмены аТПО

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

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

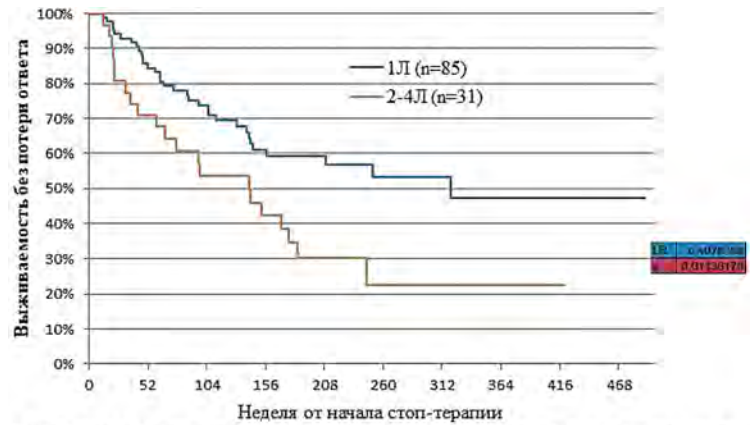


Рисунок 2. Выживаемость без потери ответа при отмене терапии аТПОр в зависимости от количества линий предшествующей терапии

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

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

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

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

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

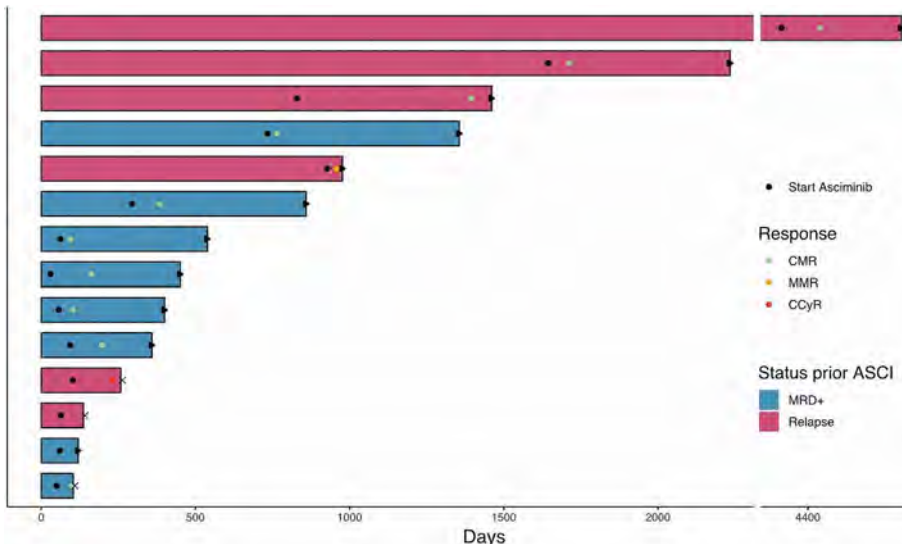


Рис.

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

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

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

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

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

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

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

Введение. Мутации в гене *TP53* (*mutTP53*) при АВЛ выявляются в 20–36% и приводят к нарушению регуляции апоптоза, химиорезистентности и прогрессии опухоли (D. Landsburg, 2021). Ретроспективные исследования наглядно демонстрируют неудовлетворительные результаты при применении стандартных (R-CHOP/CHOPlike) программ терапии. Показатели общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) в группе *mutTP53* достоверно ниже по сравнению с группой без мутации (*wtTP53*) ($p < 0,001$), а медиана БСВ составляет 9 мес. (T. Zenz, 2017). Данные о влиянии на прогноз *mutTP53* у 6-х АВЛ при применении интенсивной ХТ единичны и противоречивы из-за гетерогенности анализируемых групп и видов терапии.

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

Материалы и методы. С 2015 по 2023 г. в исследование включены 119 6-х АВЛ: ДВККЛ-55, HGL-2, DHL/THL13, ЛБ-11, ПМЛ-21, ПБЛ-3, ФЛ3А/В-14. Медиана возраста — 44 (18–88) года; М/Ж=62/57; IPI >2 у 66 (56%); поражение костного мозга у 10 (8%); множественные экстранодальные очаги у 40 (33%). Исследование мутаций в гене *TP53* проводили методом ВПС (высокопроизводительное секвенирование) или методом секвенирования по Сэнгеру.

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

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

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

Таблица 1. Характеристика 119 больных АВЛ

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

X* — в комбинации с таргетными препаратами.

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

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

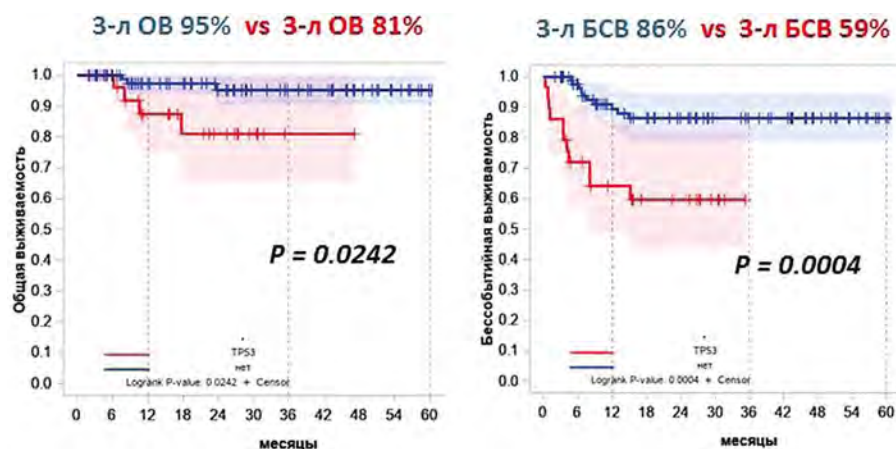


Рис.

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

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВАРИАНТОВ СИСТЕМНОГО МАСТОЦИТОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

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

ФГБОУ ВО «Клиники СамГМУ»

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

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

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

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



Рис. Дизайн исследования пациентов с индолентными НХЛ

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

Таблица. Результаты анализа лабораторных и инструментальных маркеров кардиоваскулярной токсичности

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

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

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

МЕТОДЫ РЕВИЗИОННОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

КАК Я ЛЕЧУ ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ?

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

Цель работы. Оценить протоколы лечения для разных форм ПТКЛ.

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

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

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

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

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

Материалы и методы. Включены 30 пациентов. Средний возраст 51 год (33–65 лет), 18 мужчин. Согласно R-IPSSWM 4 пациента относились к группе низкого риска, однако у них было массивное экстрамедуллярное поражение, что является независимым фактором неблагоприятного прогноза, 18 и 8 пациентов были в группах среднего и высокого риска соответственно. Гипервискозный синдром был у 17 (57%) пациентов, анемия у 30 (100%), Нб — 81,5 г/л (44–117 г/л), тромбоциты $<100 \times 10^9/\text{л}$ у 4 (13%), гемолиз у 4 (13%), криоглобулинемия у 5 (16,6%), ЛАП у 25 (83%), спленомегалия у 15 (50%), В-симптомы у 28 (93%). ЛДГ >250 Е/л — у 15 (50%) и альбумин <30 г/л — у 11 (36,6%), β_2 -микроглобулин >4 мг/л у 22 (73%) больных. Средние значения

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

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

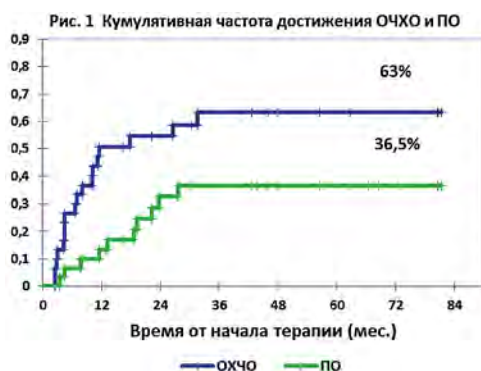


Рис. 1

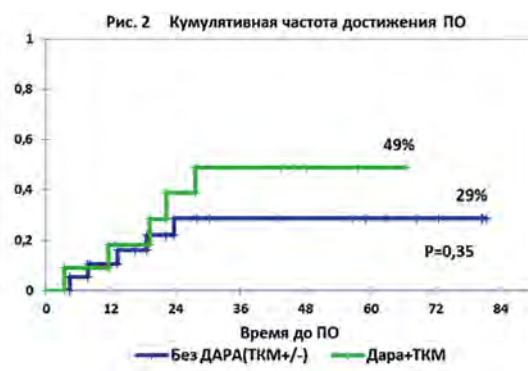


Рис. 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

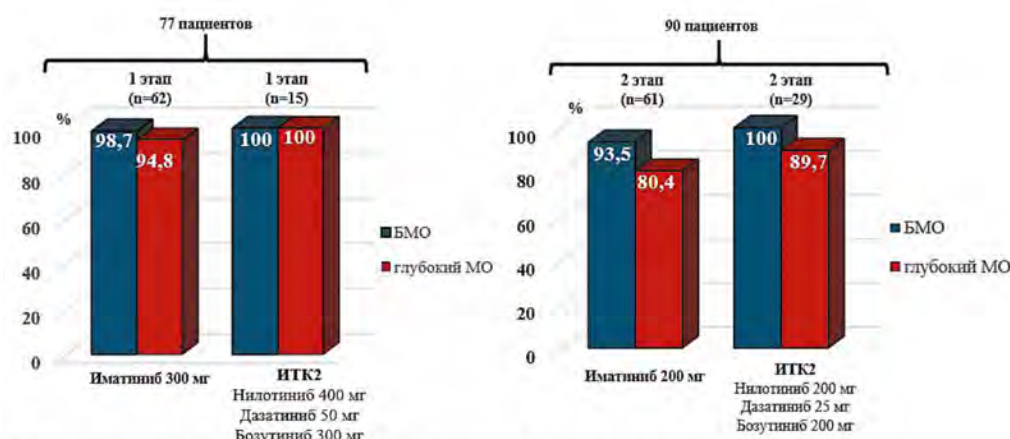


Рис. Сохранение БМО и глубокого МО на терапии сниженными дозами ИТК

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

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

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

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

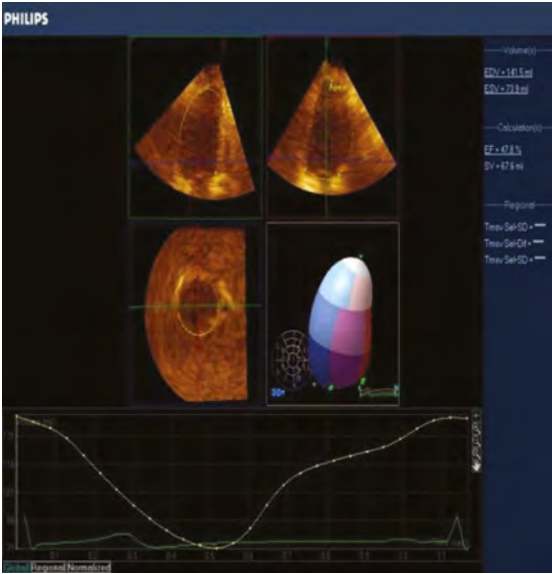
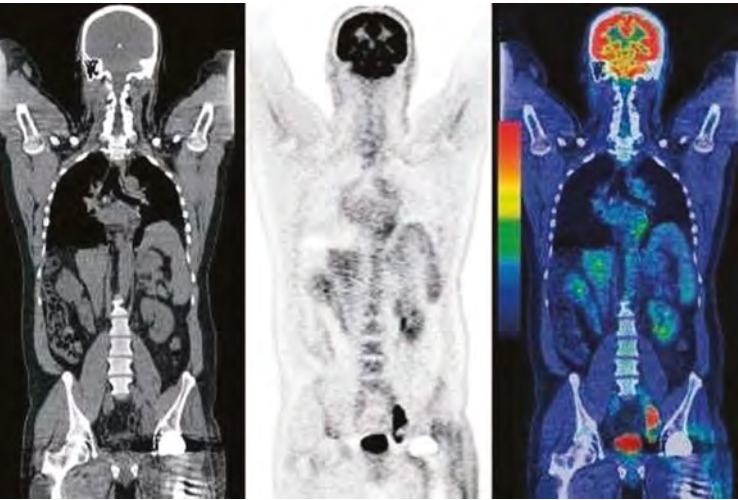
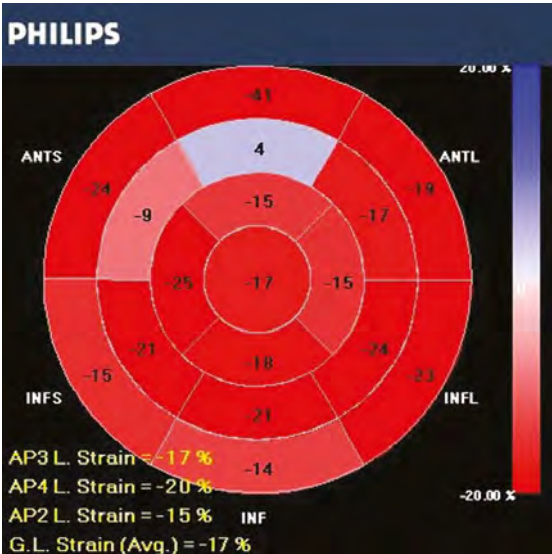
Материалы и методы. В процессе изучения современных методов диагностики КТ проанализированы отечественные и зарубежные литературные данные на платформах: Кокрановская библиотека (Cochrane Library), PubMed, научной электронной библиотеки Elibrary, UpToDate. Основными критериями отбора медицинских данных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

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

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

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

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



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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

при других новообразованиях гемопоэтической природы или при хронических воспалительных заболеваниях.

Материалы и методы. В исследование включены 90 пациентов с моноцитозом периферической крови ≥0,5×10⁹/л, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2019 по 2023 год. 67 из 90 были пациенты с верифицированным диагнозом ХММЛ (Ме возраста 63 г., ж/м: 28/39). Из них 46 специфическую терапию не проводили, а 21 из 67 — получали специфическую терапию. Группу сравнения составили 23 пациента с моноцитозом при других новообразованиях гемопоэтической природы (n=20) или хронических воспалительных заболеваниях (n=3), далее «не ХММЛ» (Ме возраста 60 л., ж/м: 13/10). Всем пациентам выполнено ИФТ исследование ПК на проточном цитометре FACS Canto 10-color (Becton Dickinson).

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

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

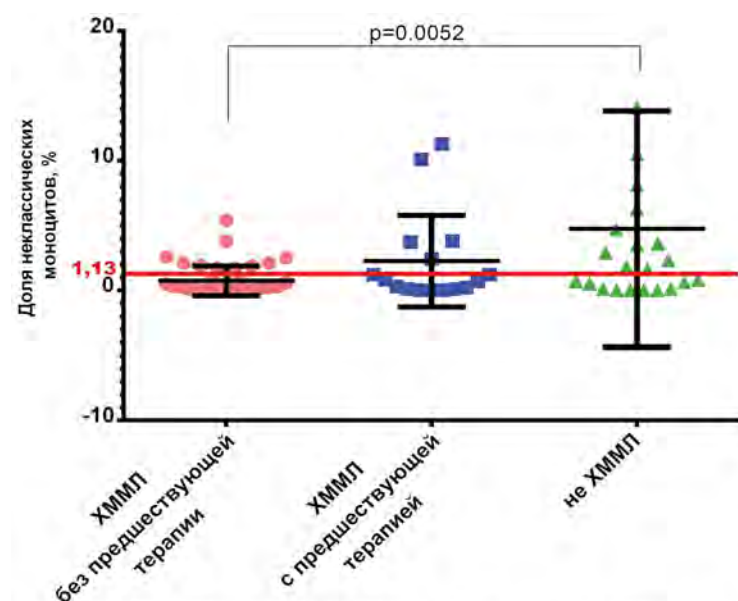


Рисунок 2. Распределение доли классических моноцитов у пациентов с моноцитозом периферической крови $>0,5 \times 10^9/\text{л}$.

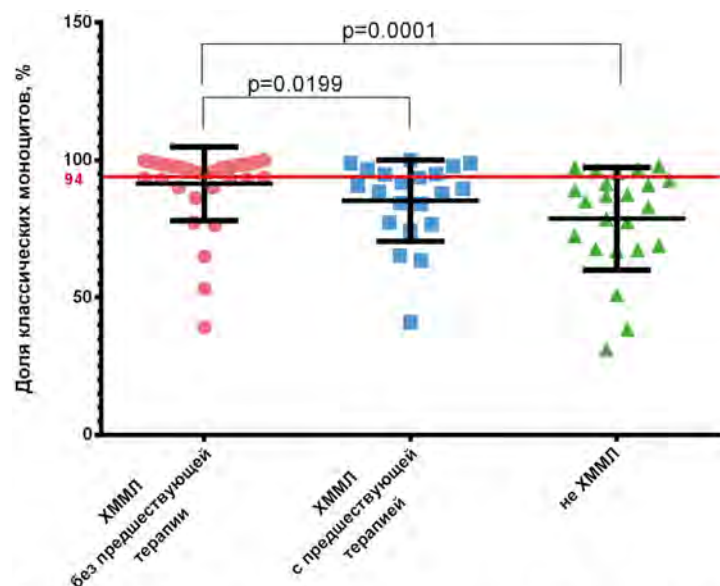


Рисунок 1. Распределение доли классических моноцитов у пациентов с моноцитозом периферической крови $>0,5 \times 10^9/\text{л}$.

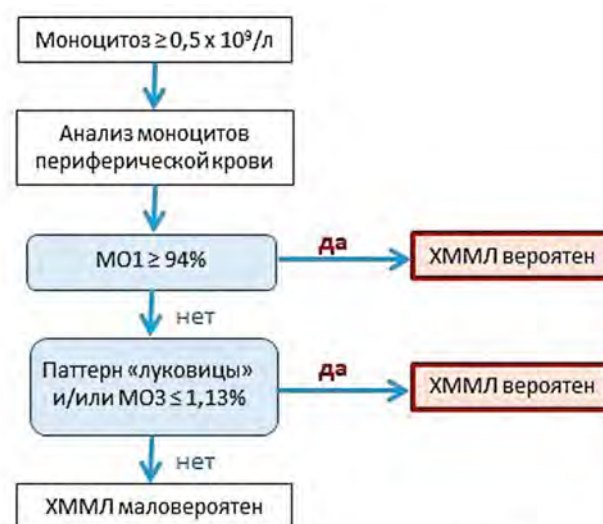


Рисунок 3. Алгоритм ИФТ диагностики ХММЛ

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

о своевременности проведения консилиума врачей после первичного установления онкологического заболевания.

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

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

ПОДГОТОВКА КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ КАДРОВ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

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

*НГУ — негосударственные учреждения.

Дивакова Ю. В., Колосков А. В.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

КОРРЕКЦИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ДЕФИЦИТЕ АНТИТРОМБИНА III

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ ХЛЛ ИБРУТИНИБОМ: АНАЛИЗ 457 СЛУЧАЕВ

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

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

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

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

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

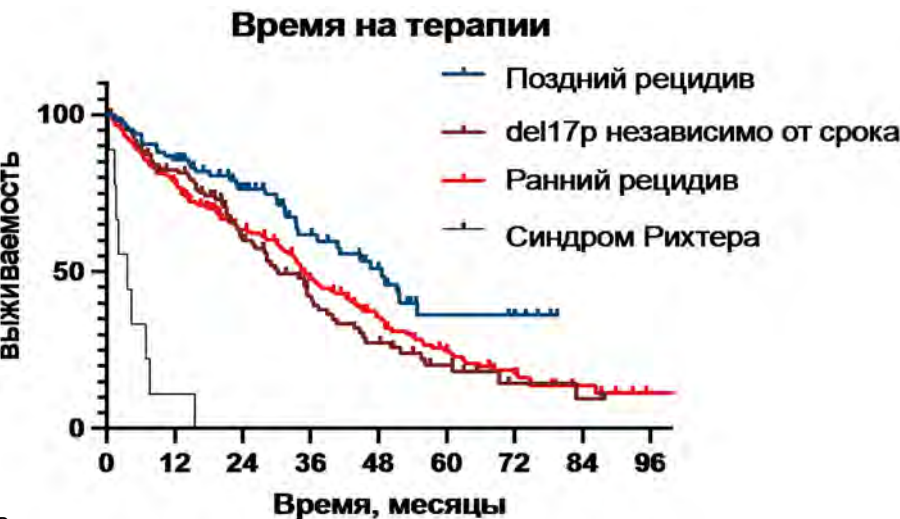


Рис.

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

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

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

Таблица. Причины прекращения терапии

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

Донсков С. И.¹, Гапонова Т. В.², Зубарева Л. М.³

ПРОФИЛАКТИКА АЛЛОИММУНИЗАЦИИ В ТРАНСФУЗИОЛОГИИ И АКУШЕРСТВЕ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

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

ГБУЗ «ККБ № 2», г. Владивосток

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



Рис. 1

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

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

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



Рис. 2

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

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

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

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

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

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»

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

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

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

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

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



Рис. 1



Рис. 2

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

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

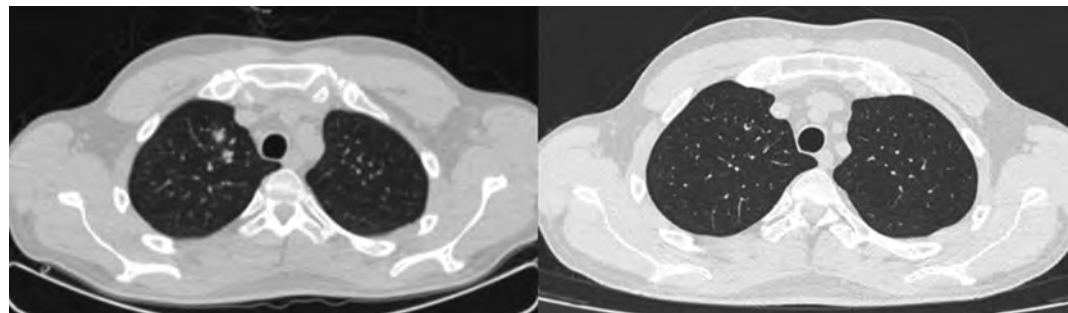


Рис. 3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИЕ ТРОМБОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ КОАГУЛОПАТИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

Результаты и обсуждение. Пациент Ч., 57 лет, гемофилия В средней тяжести. В связи с рецидивами желудочно-кишечных кровотечений получал профилактическую терапию концентратами фактора свертывания крови IX (FIX) с введением препарата 2 раза в нед. в дозе 20 МЕ/кг. Коморбидность: артериальная гипертензия 3 ст., сахарный диабет 2 типа, ожирение (ИМТ 39,9 кг/м²). За период 2021–2022 гг неоднократно вакцинирован Спутником V. В ноябре 2022 г. — одышка, лихорадка до 39 °С, кашель. Проводилось обследование, данные динамического мониторинга отражены в таблице. Диагноз ТЭЛА установлен через 25 дней после появления ярко-выраженных симптомов. Проводилась терапия аликсабаном, факторная терапия с введением препарата FIX в дозе 15 МЕ/кг каждый 3-й день. Ввиду неэффективности антикоагулянтной терапии профилактика FIX прекращена через 2,5 месяца. В период с апреля по июнь 2023 проведены 3 транслюминальные баллонные ангиопластики, с октября начата ЛАГ-специфическая терапия риоцигуатом по поводу хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Пациент В., 75 лет, болезнь Виллебранда, терапия концентратами FVIII+vvWF по требованию. 3 ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии (январь, май, июнь 2023 г.), инфаркт миокарда неуточненной давности, ПИКС. МРТ головного мозга выполнено только через 2 недели после появления симптоматики ОНМК. Терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут. С августа 2023 г. — клиника облитерирующего атеросклероза н/конечностей с прогрессированием до гангрены пальцев левой стопы (рис.). Двойная антиагрегантная терапия с октября 2023 г., статины. Коморбидность: базальноклеточный рак кожи; артериальная гипертензия, 3 ст. Прогноз неблагоприятный.

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

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



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

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

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

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

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

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

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ»

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

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

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

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

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

Результаты и обсуждение. Режим кондиционирования у пожилых пациентов с ММ включал мелфалан в дозе 140 мг/м², у 12 (57%) больных с целью усиления противоопухолевого эффекта к режиму кондиционирования добавлялся бендамустин в дозе 100–150 мг/м². Все пациенты успешно перенесли ауто-ТСКК, летальных исходов не было. Сроки восстановления кроветворения в посттрансплантационный период у пожилых пациентов были сопоставимы с таковыми у больных ММ моложе 65 лет. Число лейкоцитов выше $1,0 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось в среднем на +14 день, число тромбоцитов выше $50,0 \times 10^9/\text{л}$ — на +13 день. Ранний посттрансплантационный период сопровождался развитием таких инфекционных осложнений,

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

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

Касьянов А. Д.

БЕЗОПАСНОСТЬ АФЕРЕЗНОГО КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ХОЛОДОВОМ ХРАНЕНИИ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Кислова М. И.¹, Иванова М. О.², Ларина Ю. В.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, Букин Д. В.¹⁴, Скворцов А. В.¹⁵, Журавков А. В.¹⁶, Алексеева Д. В.¹⁷, Дубов В. С.¹⁸, Кудинова И. Ю.¹⁹, Дедюхина К. С.²⁰, Зинина Е. Е.²¹, Бахтина В. И.¹⁹, Любченко М. А.²², Семенов И. С.²³, Нередько Ю. С.²⁴, Мартынова Ю. П.²⁵, Пашнева Е. А.²⁶, Комарцева Е. Ю.²⁷, Старикова Е. В.²⁸, Бялик Т. Е.²⁹, Дмитриева Е. А.³⁰, Птушкин В. В.³⁰, Никитин Е. А.³⁰

ВЕНЕТОКЛАКС В ПРОГРЕССИИ НА ИБРУТИНИБЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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

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

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

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

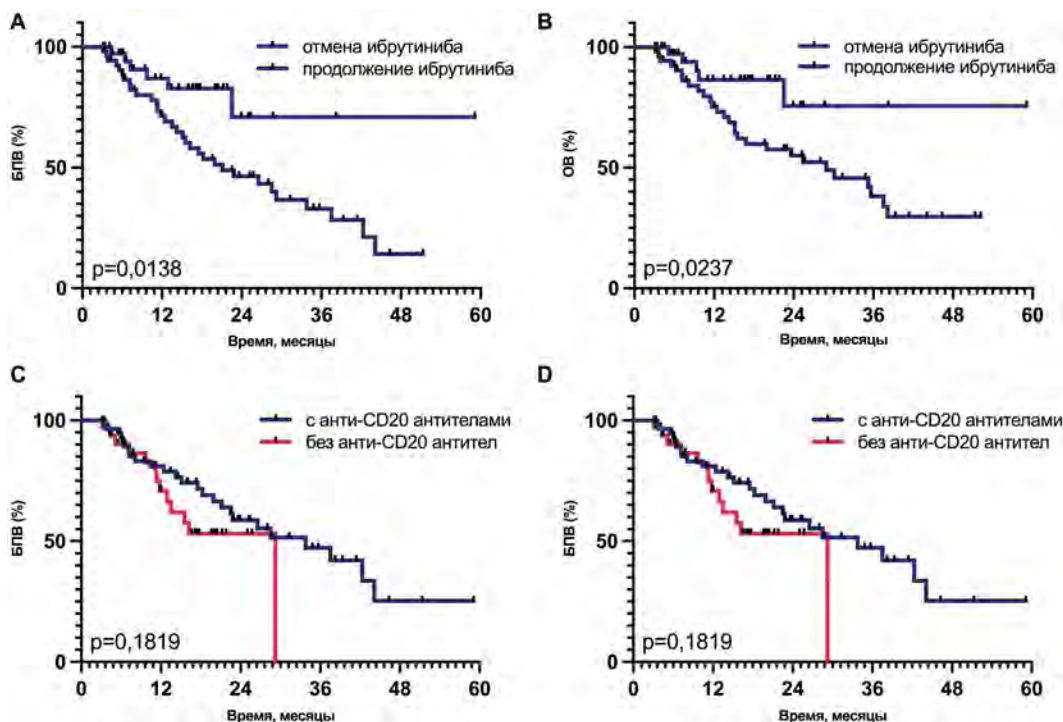


Рис.

Результаты и обсуждение.

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

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

Таблица.

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

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

ОСЛОЖНЕНИЯ СПЛЕНЭКТОМИИ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

Материалы и методы. В 2021–2022 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было выполнено 181 СЭ, из них лапароскопическим доступом (ЛСЭ) — 106 (58,5%), из них конверсия лапароскопического доступа выполнена в 10,4% ($n=11$), открытая СЭ (ОСЭ) — 74 (40,9%). ЛСЭ в сочетании с другими операциями выполнена в 18,9% ($n=18$), а ОСЭ — 44,6% ($n=33$). СЭ была выполнена 85 (46,9%) пациентам с гематологическими заболеваниями (иммунная тромбоцитопения, апластическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия и др.) и 96 (53,1%) пациентам с онкогематологическими заболеваниями (лимфопролиферативные и миелолипролиферативные заболевания).

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

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

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

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

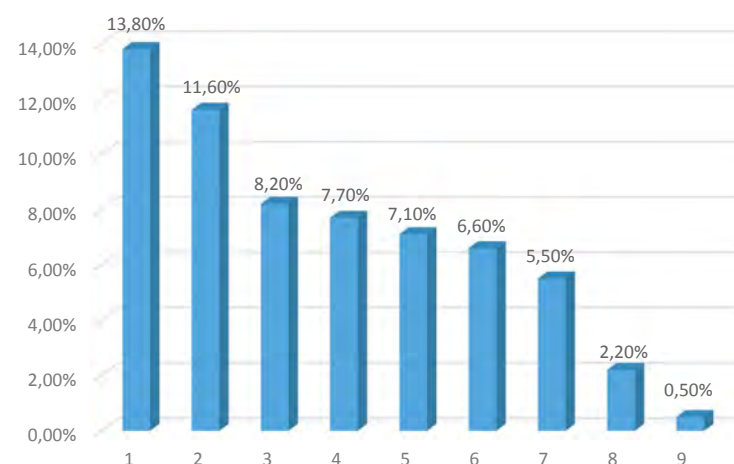


Рис. Основные осложнения СЭ

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

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

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

ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ КОМПЛЕМЕНТА

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

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

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

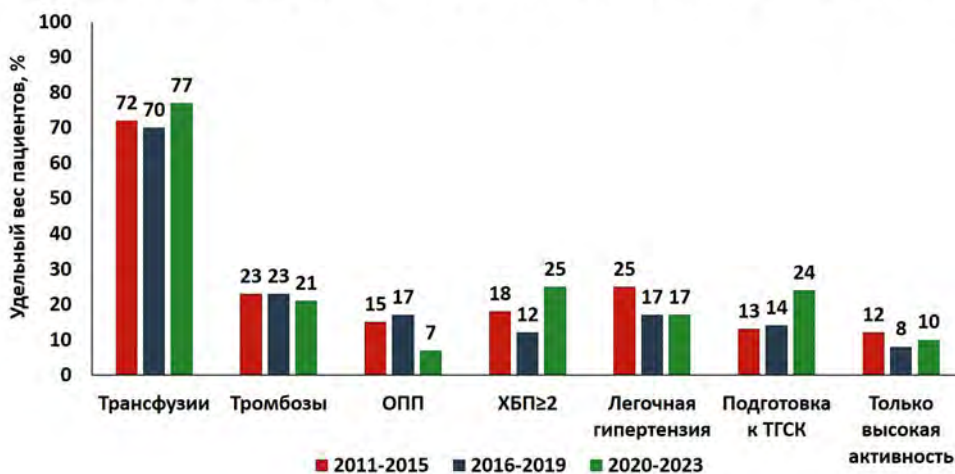
Материалы и методы. В проспективном исследовании 2011–2023 гг. в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова наблюдались и консультированы 211 больных с активной гемолитической ПНГ, получавших терапию С5-ингибитором (экулизумаб, $n=191$; равулизумаб, $n=20$). Проведен сравнительный анализ демографических характеристик,

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

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

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

Рисунок 1. Спектр показаний к антикомплемментарной терапии



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

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

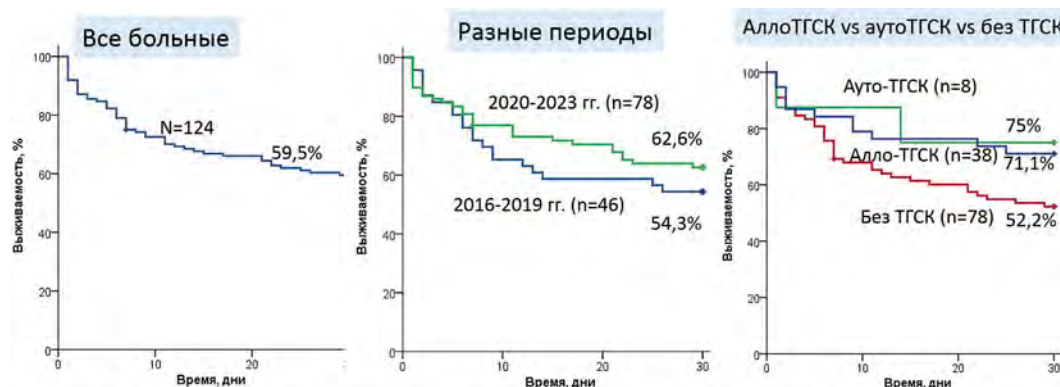


Рисунок 1. Общая выживаемость больных с инфекцией, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз

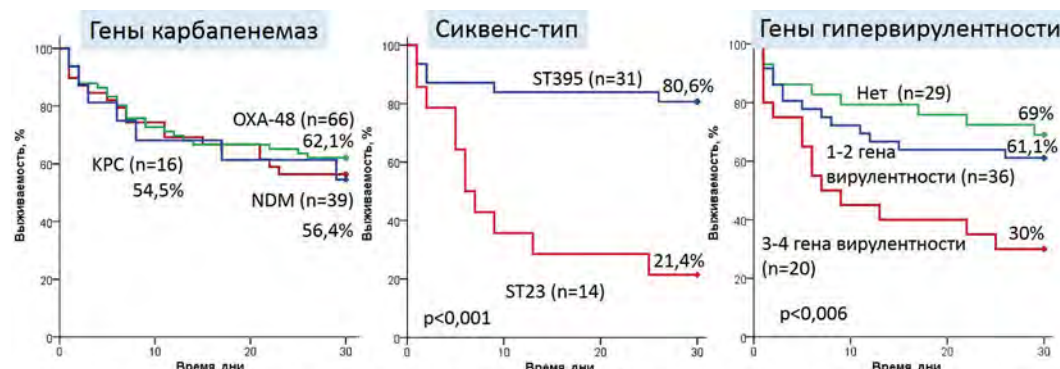


Рисунок 2. Общая выживаемость больных с инфекцией, вызванной *K.pneumoniae* с продукцией карбапенемаз, в зависимости от генетических маркеров

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

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

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

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

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

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

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

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

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

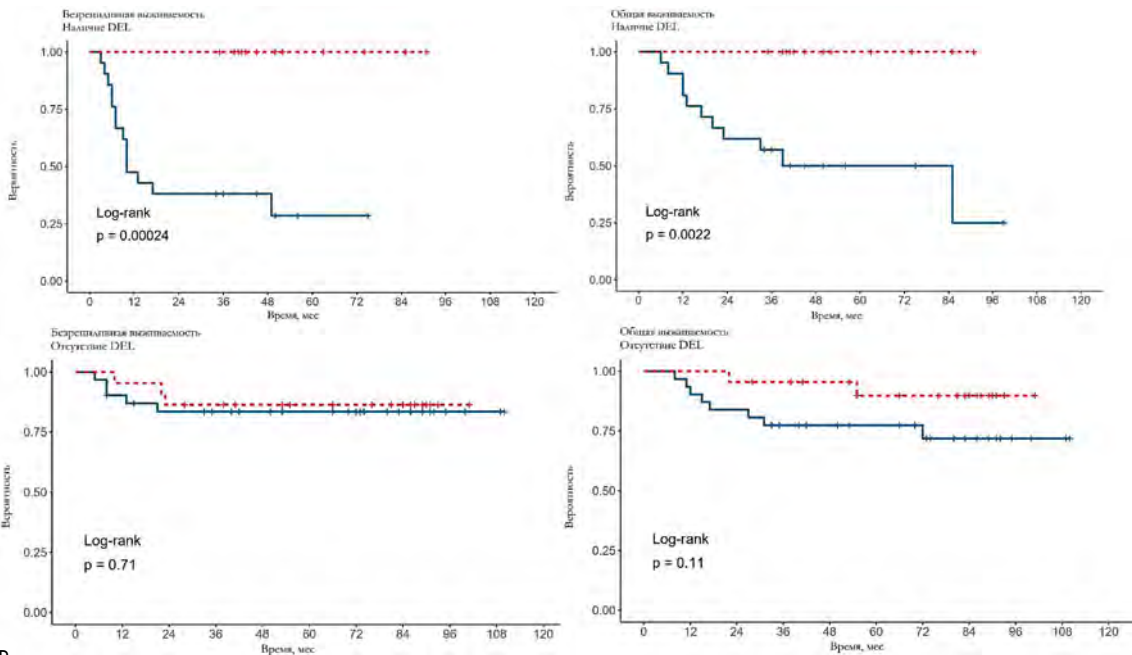


Рис.

Таблица 1. Характеристики пациентов

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

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

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

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

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

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

Материалы и методы. С 2015 по 2022 г. было включено 36 больных ПДВККЛ ЦНС. Средний возраст — 48 (18 — 70) лет, >60 лет — 5 (14%). М:Ж — 20 (55%):16 (45%). Распределение больных по шкале MSK: I класс — 21 (58%), II класс — 10 (28%), III класс — 5 (14%) больных. Индукция ремиссии проводилась по схеме R-MPV № 4. При достижении ПР или ЧР выполнялась ауто-ТГСК в режиме кондиционирования ТВС. В течение 2-х лет после ауто-ТГСК проводилась поддерживающая терапия темозоломидом в дозе 150 мг/м² каждые 3 месяца в течение 5 дней.

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

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

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

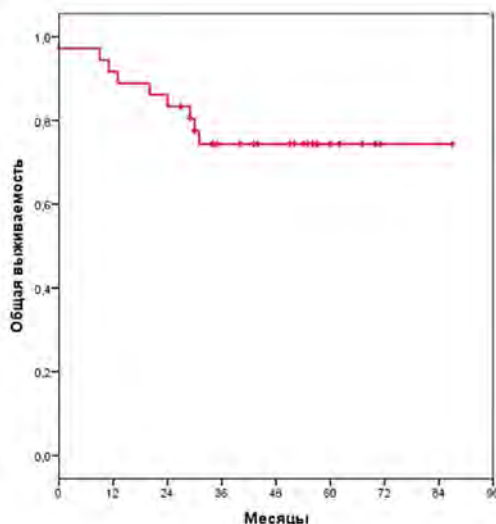


Рис. 1

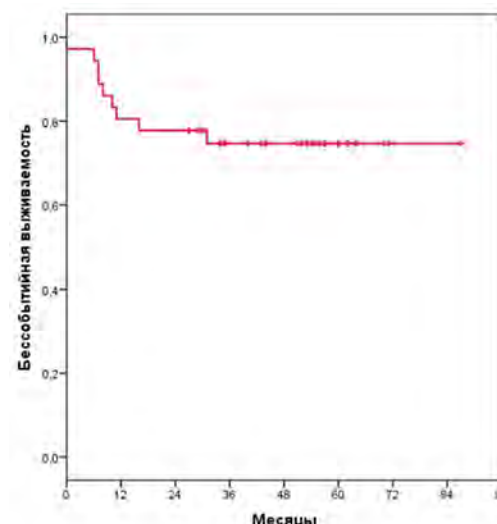


Рис. 2

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

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

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

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

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

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

Результаты и обсуждение. Высокий титр (>1:256) естественных анти-А и анти-В антител встретился в плазме 2 (1%) доноров О(1) Rh-отр, тогда как «безопасный» титр (< 1:64) у 198 (84%). В остальных случаях титр антител был в диапазоне 1:64–1:256. Используемый процессинг позволил редуцировать содержание лейкоцитов в дозе до 0,17×10⁹/л, которое оставалось неизменным в процессе хранения, при этом удалось сохранить тромбоциты, их количество в начале

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

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

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

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

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

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

ИЗБИРАТЕЛЬНЫЙ СКРИНИНГ АНТИ-НВС-АНТИТЕЛ У ДОНОРОВ В ХАБАРОВСКЕ

КГБУЗ «Краевая станция переливания крови»

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

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

Материалы и методы. ИФА, ИХЛА, дескриптивная статистика.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ КАЛЬКУЛЯТОР ДОЗЫ ЭРИТРОЦИТНОЙ ВЗВЕСИ ДЛЯ ДЕТЕЙ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

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

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

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

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

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

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

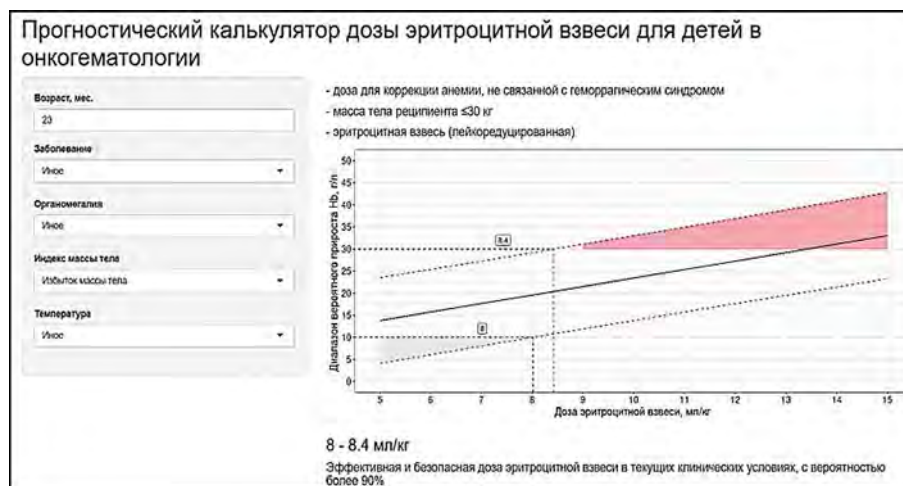


Рис.

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

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ ДИСКЕРАТОЗОМ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

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

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

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

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

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

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

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

Кунафина Р. И.¹, Звонков Е. Е.², Габеева Н. Г.², Асфандиярова И. В.¹

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

¹ГАЗУЗ РКООД МЗ РБ, ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

с последующим летальным исходом на фоне активизации ВИЧ-инфекции.

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

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

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

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

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

Таблица 3. Осложнения лечения

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

Таблица 4. Оценка ответа на лечение методом ПЭТ КТ

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

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

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

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

Цель работы. Изучение молекулярно-генетических маркеров прогноза ФЛ.

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

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

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

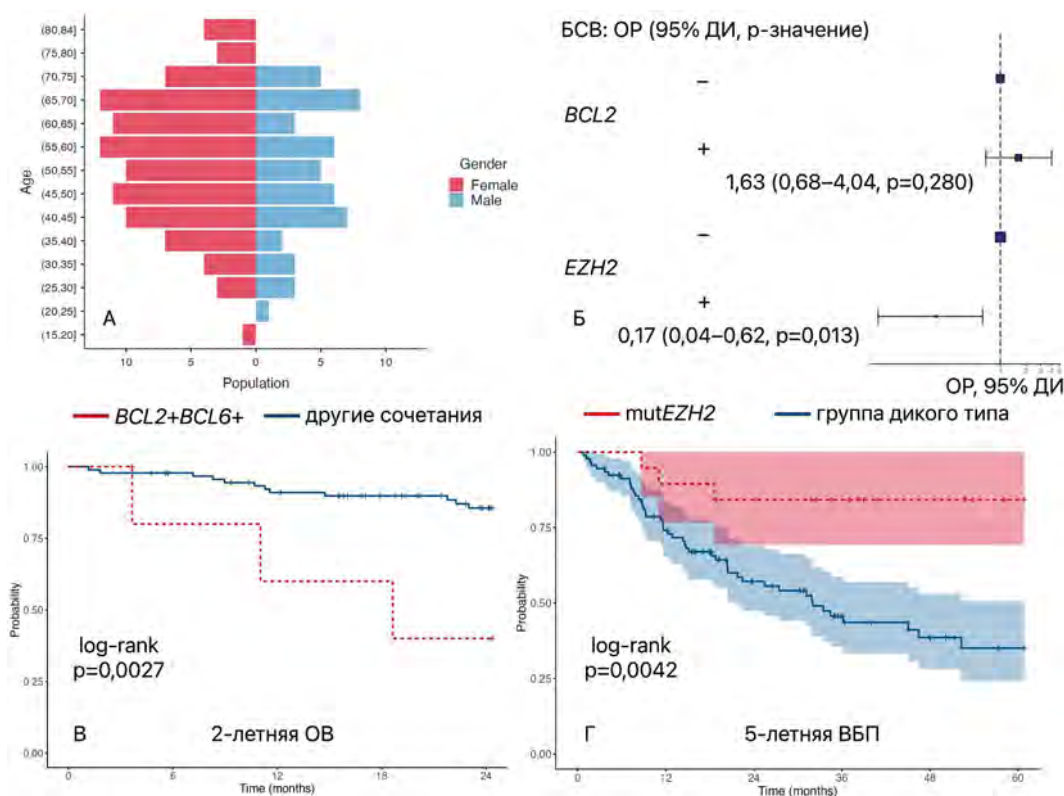


Рис. 1. А) Возрастно-половая пирамида; Б) Относительный риск (ОР) в анализе 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ); В) Двухлетняя общая выживаемость (ОВ) в зависимости от наличия сочетаний *BCL2/18q21* и *BCL6/3q27*; Г) Пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в зависимости от мутационного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

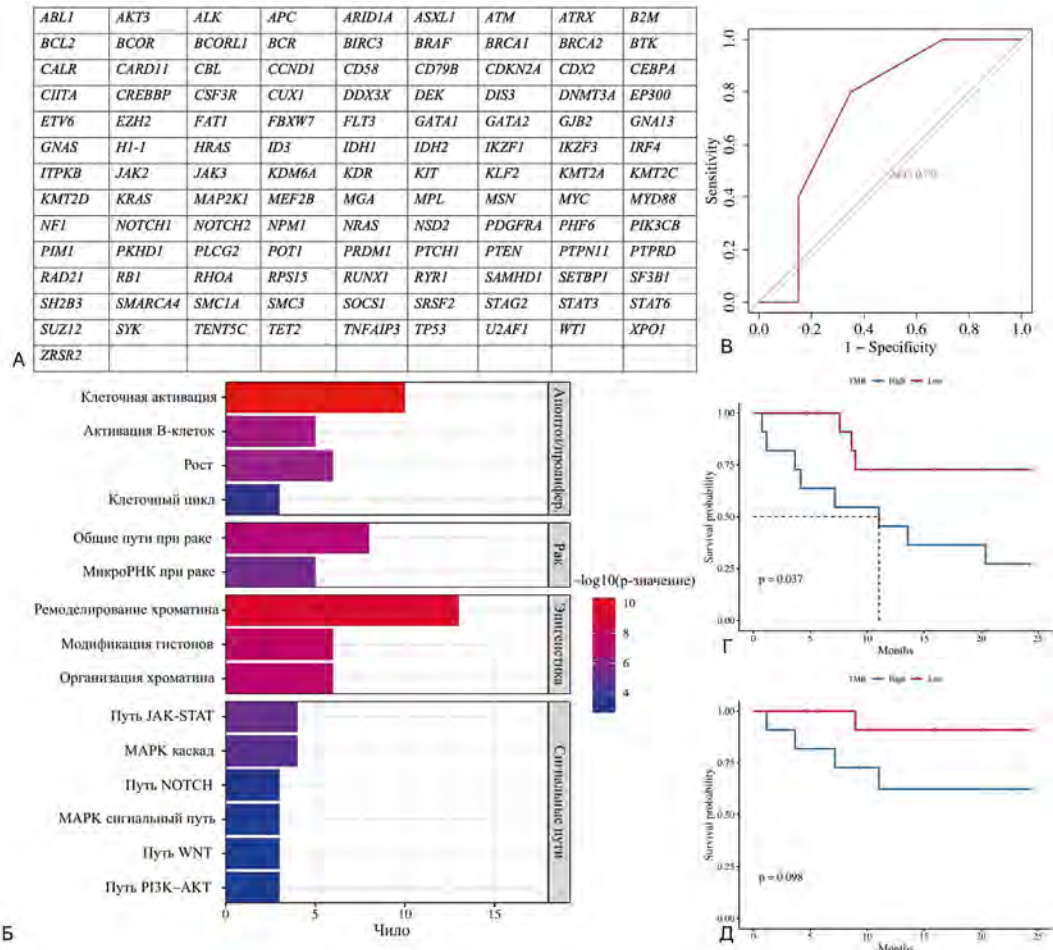


Рис. 2. А) Лимфоидная таргетная NGS-панель (118 генов); Б) Графическая интерпретация результатов анализа функционального обогащения набора генов (GSEA); по оси X — количество мутировавших генов, принадлежащих конкретному клеточному процессу; по оси Y — название клеточных путей, сгруппированных по функциональной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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России», ²ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России», Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

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

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

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

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

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

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

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

ВНЕДРЕНИЕ СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

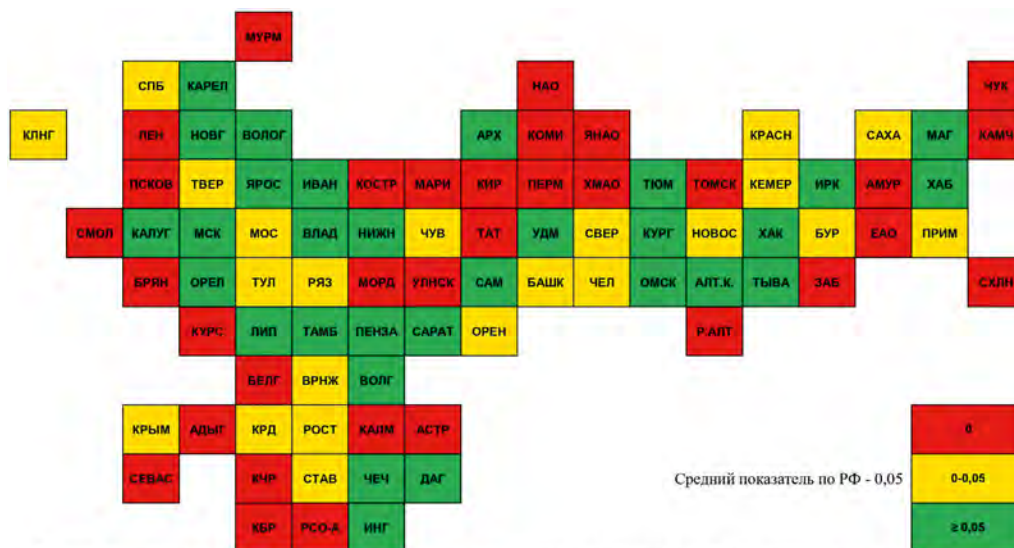


Рисунок. Обеспеченность гематологическими койками дневных стационаров для взрослых (на 10 тыс. взрослого населения), 2021 г.

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

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

Таблица

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

Лепик Е. Е.¹, Ковалик В. В.¹, Козлов А. В.¹, Борзенкова Е. С.¹, Лепик К. В.¹, Кондакова Е. В.¹, Попова М. О.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, Моисеев И. С.¹,
Байков В. В.¹, Михайлова Н. Б.¹, Кулагин А. Д.¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГЕПАТИТ В, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ (ДВКЛ)

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. академика Г.И. Сторожакова, ²НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ³ММКЦ «Коммунарка», ⁴ГКБ им. В.М. Буянова, ⁵РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ⁶ГКБ им. В.М. Буянова, ⁷РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. акад. Г.И. Сторожакова, ⁸РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ⁹ГКБ им. В.М. Буянова

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 1. Характеристика пациентов на момент начала терапии понатинибом

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

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

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

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

Материалы и методы. Мы наблюдали четверо женщин с персистирующей трехростковой цитопенией (№ 1 и 2 с апластической анемией (АА), № 3 с ПИД и мутацией LRBA, протекающими с болезнью Крона и трехростковой цитопенией, № 4 с послеродовым сепсисом, дефицитом витамина В₁₂ и панцитопенией). Парвовирус В19 детектировался методом ПЦР в крови и костном мозге (КМ). Тест на ВИЧ-инфекцию (HIV Ag/Ab Combo Abbott) был отрицательным. У всех больных было выявлено снижение иммуноглобулинов (Таб. 1). При ИФТ клеток крови у всех больных выявлен относительный Т-лимфоцитоз, а также снижение иммунорегуляторного индекса. При исследовании миелограммы был выявлен гипоклеточный КМ со снижением мегакариоцитов; трепанобиоптата — гипоплазия КМ. Расширение эритроидного ростка выявлена у двух, а ретикулоцитопения отсутствовала у всех

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

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

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

Таблица. Характеристика больных с парвовирусной В19-инфекцией и панцитопенией

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НОДАЛЬНОЙ ДИФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ (ДВККЛ) (ДАННЫЕ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ) www.clinicaltrials.gov NCT02842931

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

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

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

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

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

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

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

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

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

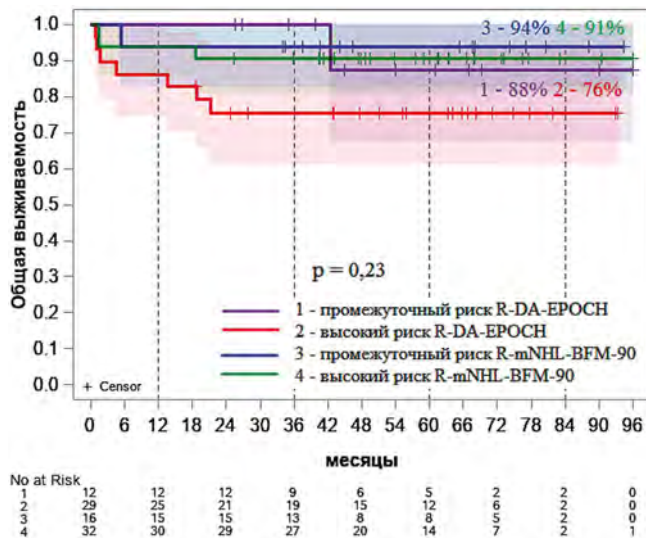


Рис. 1. Общая выживаемость больных нодальной *de novo* ДВККЛ, БДУ

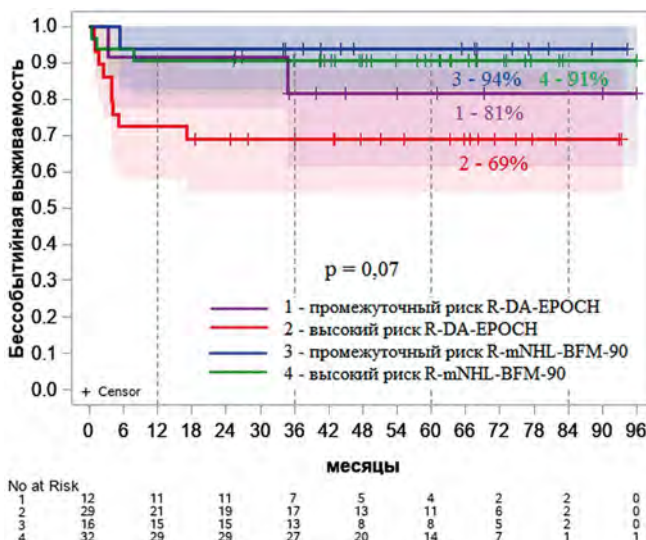


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость больных нодальной *de novo* ДВККЛ, БДУ

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

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

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

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

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

ФИНАНСОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ И РЕАЛИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

Цель работы. Оценить финансовые возможности реализации МР в гематологии.

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

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

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

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СИСТЕМНЫЙ МАСТОЦИТОЗ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

системного мастоцитоза ассоциировано с гематологическими новообразованиями нетучноклеточного происхождения.

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

ЭКСПРЕССИЯ MEF2B ПРИ В-КЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЯХ С ПЛАЗМОБЛАСТНОЙ МОРФОЛОГИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

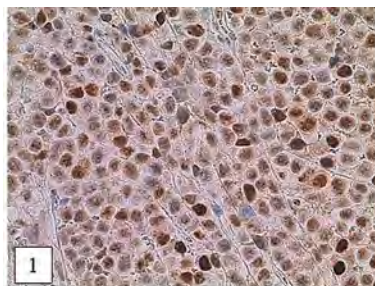


Рисунок 1. Экспрессия MEF2B (гетерогенная ядерная реакция) при плазмобластной плазмочитоме. MEF2B, x400

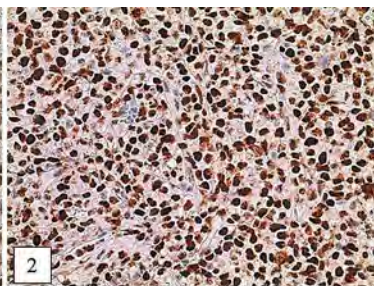


Рисунок 2. Экспрессия MEF2B (интенсивная ядерная реакция) при плазмобластной лимфоме. MEF2B, x400

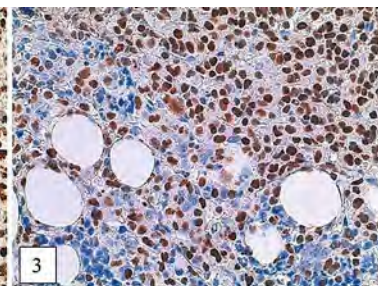


Рисунок 3. Экспрессия MEF2B (гетерогенная ядерная реакция) при плазмноклеточном лейкозе. MEF2B, x400

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

Таблица 1. Характеристика реципиентов после алло-ТГСК

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

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

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

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

Таблица 2. Антимикотики, используемые для профилактики в период нейтропении

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

* $p<0,05$.

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

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

ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ»

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

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

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

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

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

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

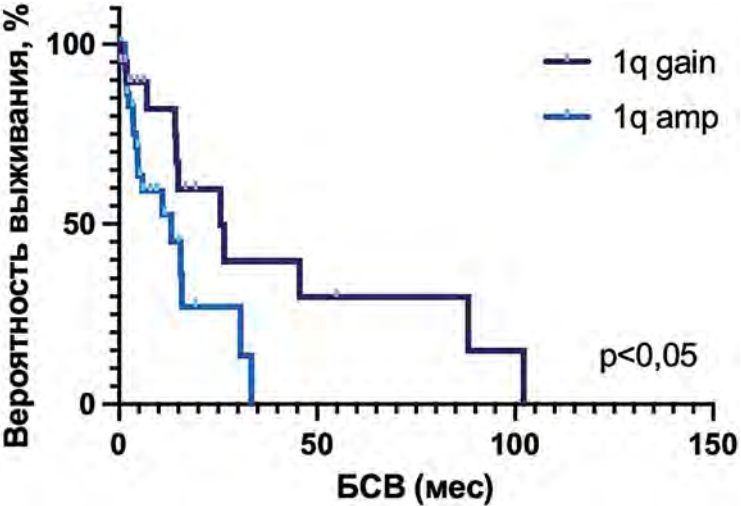


Рис.

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

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

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

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

Цель работы. Сравнить два варианта профилактики РТПХ.

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

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

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

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

Таблица. Сравнение характеристик групп

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

Моор Ю. В.¹, Поспелова Т. И.², Голышкова О. С.¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

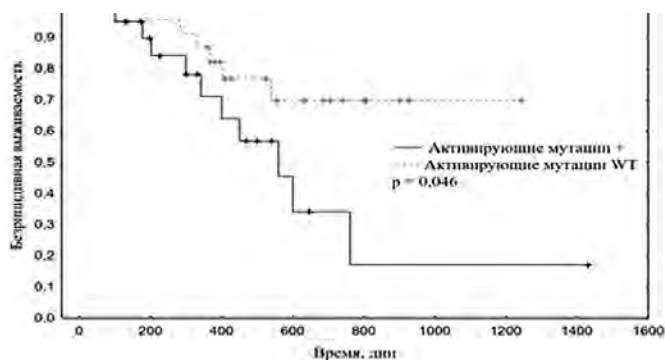


Рис.

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

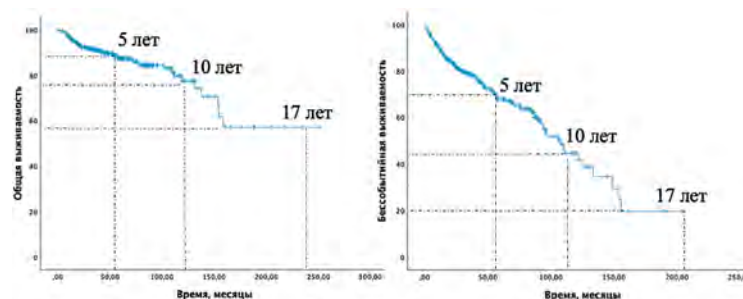


Рис. 1. ОБ и БСВ больных ФЛ ($n=362$)

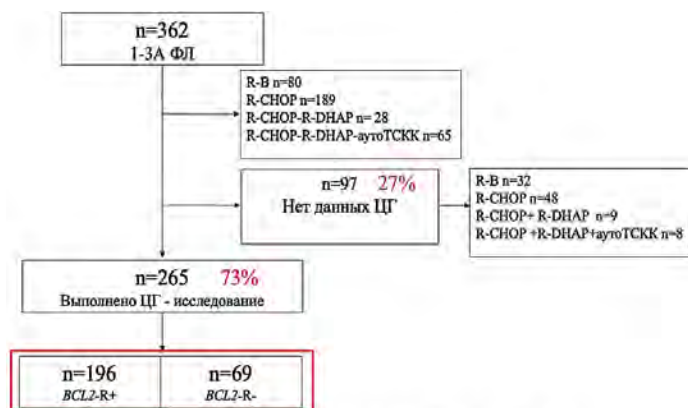


Рис. 2. Количество больных, включенных в анализ

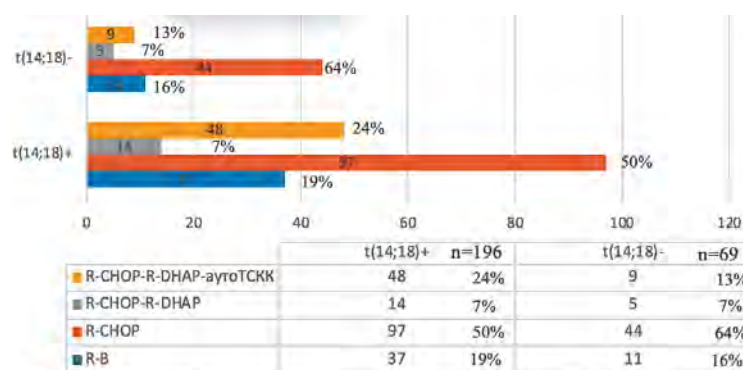


Рис. 3. Распределение терапии в двух группах $t(14;18)$ +/- ФЛ

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

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

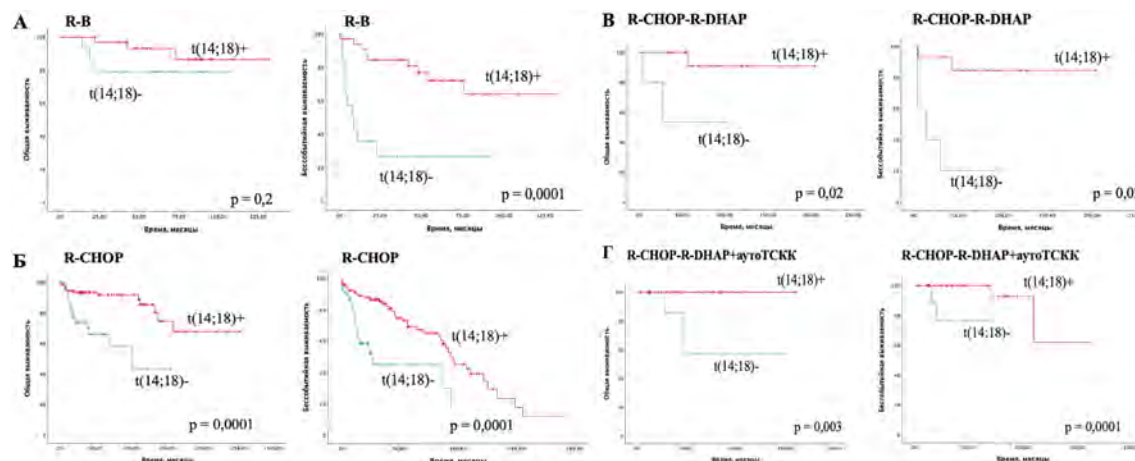


Рис. 4. ОБ и БСВ больных в группах $t(14;18)$ + ФЛ на различных протоколах терапии: А – схема R-B, Б – R-CHOP, В – R-CHOP-R-DHAP, Г – R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК

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

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

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

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК У БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

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

Рис. 1. Результаты однофакторного анализа.

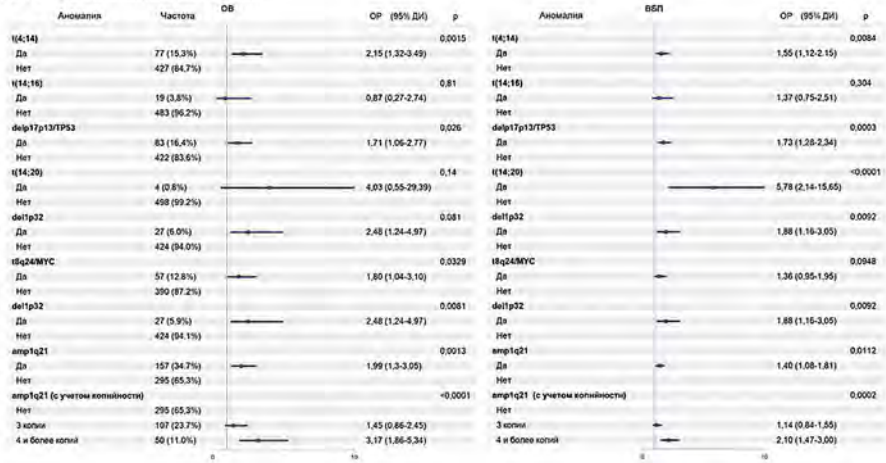
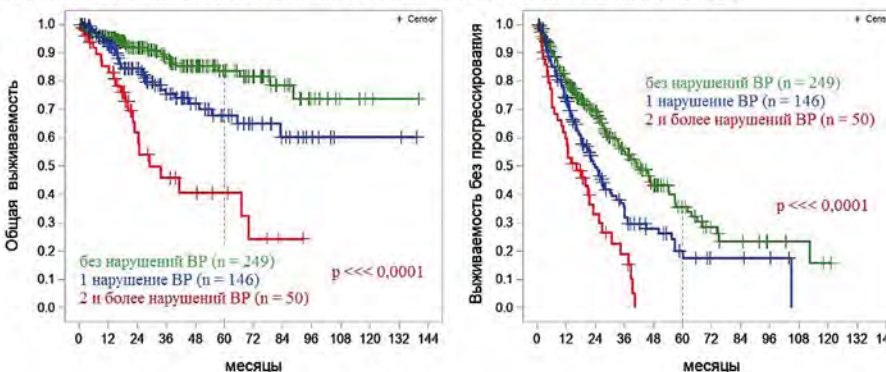


Рис. 2. ОВ и ВБП в зависимости от количества цитогенетических аномалий высокого риска (ВР)



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

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

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

МКНЦ им. А.С. Логинова

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

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

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

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

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

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

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

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

ГАУЗ СО ОДКБ

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

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

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

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

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

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

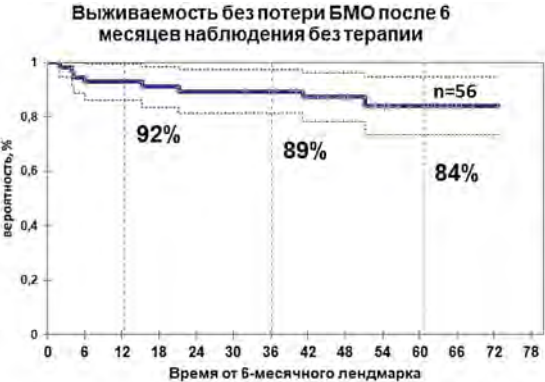


Рисунок 1. Выживаемость без потери БМО у 56 больных, сохранявших ремиссию без лечения в первые 6 месяцев после отмены



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

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

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

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

ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ У ВОЗРАСТНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ГЕМОСТАЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

и интраоперационную кровопотерю, имбибицию ткани и кровопотери по дренажам.

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

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

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

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

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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



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

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

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ

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

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

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

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

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

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

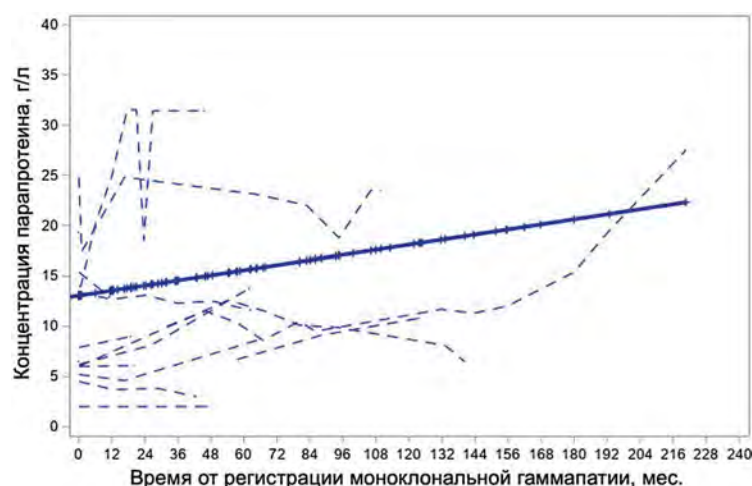


Рис. 1

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

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

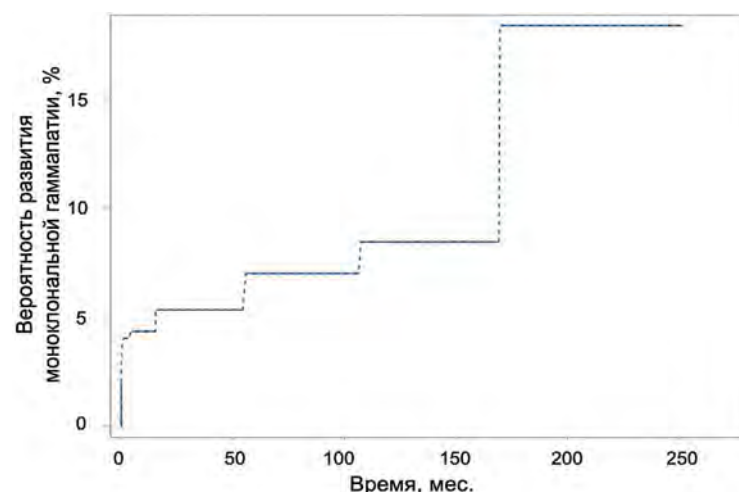


Рис. 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица. Частота микробиологически подтвержденных ИМ при проведении ТГСК

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

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

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ КОАГУЛОПАТИЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

ЛИХОРАДКА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

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

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

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

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

Лихорадка у пациентов после алло-ТГСК при HLA-несовместимости и АТГ-содержащих режимов	
- Клинические проявления соответствуют СВЦ - НЕТ нестабильной гемодинамики (тахикардия >110 уд/мин, гипотензия) - Прокальцитонин <1мкг/л* - Отсутствие проявлений локализованной инфекции	- Без АБ-терапии - Мониторинг при сохранении лихорадки (t>38С) ежедневно: прокальцитонин, лактат
- Клинические проявления НЕ соответствуют СВЦ - Нестабильная гемодинамика (тахикардия >110 уд/мин, гипотензия) - Прокальцитонин >1мкг/л* - Проявления локализованной инфекции	- АБ-терапия по протоколу ФН (ANC < 500/мкл) - АБ-терапия локализованной инфекции
СВЦ – синдром выброса цитокинов, ФН – фебрильная нейтропения, АБ – антибактериальная	
* уровень прокальцитонина – высокая степень развития системной инфекции	

Рис. 1

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

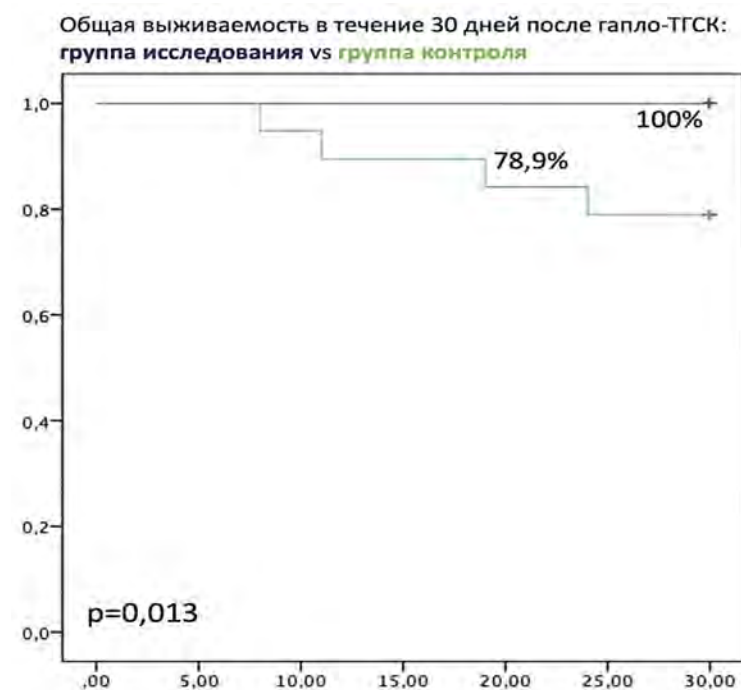


Рис. 2

в 7,4% ($n=2$) на Д+2 в группе исследования (лактат до 5,6 ммоль/л ($n=1$) и прокальцитонина >2 мкг/л ($n=1$)) и в 100% ($n=18$) в Д0–Д+4 в группе контроля, $p<0,001$. Фебрильная нейтропения (ФН), потребовавшая назначения эмпирической АБ-терапии в группе исследования, развилась в 88% ($n=22$). Медиана дня развития ФН после гапло-ТГСК составила 10 (5–14) дней. Инфекция кровотока (ИК) в группе исследования развилась в 33% ($n=9$), в группе контроля — 44% ($n=8$), $p=0,452$. Медиана дня развития ИК после гапло-ТГСК — 14 (5–18) vs 15 (3–30) дней, соответственно. Общая выживаемость в течение 30 дней от проведения гаплоТГСК у пациентов, которые развили лихорадку в Д0–Д+4, в группе исследования и группе контроля составила 100% vs 78,9%, $p=0,013$ (рис. 2).

Закключение. Введение протокола дифференциальной диагностики лихорадки в Д0–Д+4 позволило сократить использование антибактериальных препаратов ($p<0,001$). Развитие инфекций кровотока не различалось в группе исследования и группе контроля ($p=0,452$).

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	Исследуемая группа	Контрольная группа	P
	%, $n=91$	%, $n=73$	
	05.2020–12.2022	01.2018–04.2020	
Медиана возраста	34 (18–64)	32 (18–66)	NS
Мужчины	61,5% (56)	65% (44)	$>0,05$
Основной диагноз			
ОМЛ	48,3% (44)	53,5% (38)	$>0,05$
ОЛЛ	37,4% (34)	27,3% (20)	$>0,05$
ХМПЗ	5,5% (5)	5,4% (4)	$>0,05$
АА	3,3% (3)	4,1% (3)	$>0,05$
Другие	5,5% (5)	10% (8)	$>0,05$
Рецидив/прогрессирование	25% (23)	28% (21)	$>0,05$
Режим кондиционирования МАС	54,9% (50)	60,2% (44)	$>0,05$

Родионова В. А.¹, Орлов А. Е.¹, Каганов О. И.², Лебедев П. А.², Косталанова Ю. Г.¹

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ИНДЕКС ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ МИОКАРДА КАК РАННИЙ МАРКЕР КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

¹ГБУЗ СОКОД, ²СамГМУ

Введение. Важнейшим вопросом кардиоонкологии (КО) является поиск наиболее ранних маркеров кардиотоксичности (КТ). Основными функциональными маркерами КТ является снижение фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и деформации миокарда (ДМЛЖ). ФВЛЖ является поздним проявлением левожелудочковой дисфункции (ЛД), трудно поддающейся коррекции, со значимой внутри- и межисследовательской вариабельностью (более 6 и 10% соответственно). Вариабельность ДМЛЖ по нашим данным еще более выражена, что связано с различием УЗ аппаратов. Снижение воспроизводимости методов усугубляется отсутствием единых четких референсных значений данных показателей.

Цель работы. Оценить возможность включения высокочувствительного индекса Tei (модифицированный индекс производительности миокарда) в протокол ЭХОКГ как раннего маркера КТ химиотерапии (ХТ). Провести проспективный анализ и методологическое сравнение различных маркеров КТ ХТ с использованием доксорубицинов.

Материалы и методы. В рандомизированное проспективное исследование включены 127 женщин (возраст 52 ± 10 лет), которым проводилась ХТ с доксорубицином. Алгоритм обследования включал наблюдение онколога, кардиолога, лабораторные (общий и биохимический статус, TrI, проBNP) и функциональные исследования (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ с нагрузкой, ЭХОКГ на аппарате LOGIQ S8 (GE)). В дополнение к традиционным параметрам рассчитывался индекс Tei в доплеровском и тканевом режиме. Основными параметрами, подтверждающими наличие КТ, помимо клинических проявлений острой и хронической сердечной недостаточности (СН),

было повышение уровня TrI. Функциональная КТ определялась как легкая (снижение ФВ $>10\%$ с конечным значением $>50\%$), умеренная (снижение ФВ $>10\%$ с конечным значением $<50\%$ и отсутствием симптомов СН), тяжелая (снижение ФВ $>10\%$ с конечным значением $<50\%$ и симптомами или признаками СН или снижение ФВ $<40\%$, независимо от симптомов или признаков СН. Индекс Tei вычислялся как отношение суммы времени изоволемиического сокращения и расслабления к времени выброса ЛЖ.

Результаты и обсуждение. В ходе ХТ у 9 пациенток выявлены симптомы КТ с повышением TrI. У 5 больных — в процессе ХТ, у 4 — через 6–12 месяцев после ХТ. У всех больных наряду с клиническими симптомами отмечалось значимое повышение индекса Tei ($p<0,05$). Изменения ФВЛЖ тяжелой степени — только в 1 случае у пациентки 65 лет в процессе ХТ. На фоне отмены ХТ, дальнейшего лечения КТ — у 3 женщин отмечалось стойкое снижение ФВ легкой степени. У остальных — ФВ значимо не изменялась. Величина индекса Tei у 4 больных вернулась к исходным значениям. У остальных 5 — имела тенденцию к увеличению. Нам представилось интересным сравнить 2 группы больных: с проявлением КТ и без нее, взяв за основу уровень повышения TrI. В группе больных с появлением ЛД как проявления КТ отмечалась значимая корреляция динамики TrI, ProBNP, индекса Tei ($p<0,05$).

Закключение. Включение индекса Tei увеличивает возможности ЭХОКГ по выявлению ранней ЛД при развитии КТ на фоне ХТ с использованием антрациклинов. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения оптимальных «пороговых значений» аномального индекса Tei с целью выявления ранней КТ.

Садовская А. В.¹, Петинати Н. А.¹, Сац Н. В.¹, Капранов Н. М.¹, Давыдова Ю. О.¹, Фастова Е. А.¹, Магомедова У. У.¹, Васильева А. Н.¹, Алешина О. А.¹, Арапиди Г. П.², Шендер В. О.², Смирнов И. П.², Побегуц О. В.², Лагарькова М. А.², Дризе Н. И.¹, Паровичникова Е. Н.¹

ВЛИЯНИЕ В-КЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА

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

Введение. Стромальное микроокружение костного мозга (СМКМ) регулирует кроветворение. В состав СМКМ входят разнообразные клетки стромы и лимфоциты.

Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) дифференцируются в различные клеточные элементы СМКМ и участвуют в регуляции кроветворения и иммунного ответа. Кроветворные клетки и СМКМ взаимодействуют за счет межклеточных контактов и секреции цитокинов. Онкогематологические заболевания индуцируют изменения в функциях СМКМ.

Цель работы. Проанализировать влияние лимфоидной неоплазии из ранних клеток-предшественниц, локализованных в костном мозге (острый лимфобластный лейкоз /ОЛЛ/), и более поздних, расположенных вне костного мозга (диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома /ДВККЛ/), на функциональное состояние МСК.

Материалы и методы. Исследовали параметры роста, иммунофенотип (средний уровень флуоресценции /СУФ/ поверхностных маркеров), экспрессию (относительный уровень экспрессии /ОУЭ/) генов интереса и секретом (масс-спектрометрический анализ секретируемых белков) МСК из костного мозга больных ОЛЛ и ДВККЛ до начала лечения и в ремиссии заболевания. В качестве контроля использовали МСК здоровых доноров соответствующего возраста.

Результаты и обсуждение. Концентрация МСК в костном мозге больных ОЛЛ снижена до начала лечения и восстанавливается в ремиссии. У больных ДВККЛ этот параметр не изменен. Способность МСК к пролиферации не изменилась у больных ОЛЛ, а при ДВККЛ повышена по сравнению с донорами и до начала лечения, и по достижении ремиссии заболевания. У пациентов обеих групп иммунофенотип

МСК и экспрессия генов, важных для дифференцировки, поддержания иммунологического статуса и экспрессии цитокинов достоверно отличались от таковых у здоровых доноров и зависели от заболевания. При ОЛЛ до начала лечения на МСК были достоверно повышены СУФ CD73 и HLA-ABC по сравнению с донорами. В дебюте ДВККЛ эти показатели не отличались от доноров, а в ремиссии повышались СУФ HLA-ABC и CD105. У больных ОЛЛ ОУЭ IL6 в МСК была повышена по отношению к донорам в дебюте заболевания и не нормализовалась после достижения ремиссии, а при ДВККЛ возрастала после химиотерапии по сравнению с дебютом и здоровыми донорами. При этом до начала лечения ОУЭ IL6 был выше при ОЛЛ, чем при ДВККЛ. ОУЭ TGFβ1, ингибирующего пролиферацию стволовых кроветворных клеток (СКК), был снижен в МСК пациентов в дебюте ОЛЛ, что могло способствовать пролиферации опухолевых клеток. После химиотерапии ОУЭ TGFβ1 снижался как при ОЛЛ, так и при ДВККЛ. И при ОЛЛ, и при ДВККЛ изменялись ОУЭ цитокинов, участвующих в формировании и регенерации СМКМ. ОУЭ генов-маркеров дифференцировки МСК различались между изученными нозологиями, как и белки, секретируемые МСК. МСК всех пациентов секретиروали меньше белков, связанных с регуляцией иммунного ответа, дифференцировкой и поддержанием СКК.

Закключение. Лимфоидная неоплазия приводит к значительным изменениям в функциональном и иммунологическом статусе МСК. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 17-001-00170) и Российского научного фонда (грант № 22-15-00018, <https://rscf.ru/project/22-15-00018/>).

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

ЩАДЯЩИЕ МЕТОДИКИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Одними из самых характерных, наиболее специфичных и тяжелых для гемофилии проявлений являются гемартрозы. Их дебютирование характерно для первых месяцев жизни, как следствие травм и появляются у пациента в течение всей его жизни. Регулярное кровоизлияние в суставы, на фоне дефицита фактора свертываемости крови (VIII или IX) приводят к появлению специфических для этого заболевания изменений в синовиальной оболочке, хряще и костной ткани. Во всех случаях наблюдаются признаки воспаления синовиальной оболочки, с последующим переходом в хронический гипертрофический синовит. В случае отсутствия адекватной гемостатической и симптоматической терапии следует прогрессирование дегенерации хрящевой ткани, и как следствие вышеуказанных процессов — развитие гемофилической артропатии.

Цель работы. Оптимизировать хирургическую помощь больным с гемофилической артропатией голеностопных суставов.

Материалы и методы. На начальных стадиях развития гемофилической артропатии возможно выполнение щадящих оперативных методик, не преследующих целью блокирование/артродезирование сустава. Наиболее часто выполняемым оперативным вмешательством на голеностопном суставе в нашей клинике является артролиз голеностопного сустава. В периоде с 2005 по 2022 год было выполнено более 200 оперативных вмешательств на голеностопном суставе у больных

гемофилией, по поводу развившейся гемофилической артропатии. Из них 176 артролизы голеностопного сустава.

Результаты и обсуждение. Основным показанием для данного типа операции служит болевой синдром, вызванный разрастанием костных и костно-хрящевых остеофитов, импиджмент жировой подушкой и рубцовыми тканями, гипертрофический синовит. Данное оперативное вмешательство выполняется открытым способом, из небольшого разреза (5–6 см), по передней поверхности голеностопного сустава. Цель операции — улучшение конгруэнтности суставных поверхностей и резекция мягких тканей вызывающих импиджмент.

Закключение. В послеоперационном периоде необходимо проведение адекватной гемостатической терапии, а также профилактической антибактериальной терапии. С целью сохранения объема движений и его увеличения, в раннем послеоперационном периоде применяется комплекс реабилитационных мероприятий. Включающий в себя раннее начало лечебной физкультуры в щадящем режиме, кинезиотейпирование, электромиостимуляцию для предотвращения атрофии мышц и снижения отека мягких тканей. После заживления послеоперационной раны и купирования воспалительных явлений, проводится курс вискозапплементарной терапии. Пациентам рекомендуется индивидуальное ортезирование стоп.

Селиванова Д. С., Пшеничникова О. С., Щемелева Е. Ю., Абрамова Т. В., Яковлева Е. В., Зозуля Н. И., Сурин В. Л.

МУТАЦИОННЫЙ СПЕКТР ГЕНА ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VII У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Фактор свертывания крови VII (FVII, проконвертин) относится к группе витамин К зависимых факторов свертывания крови. Это один из белков, запускающих процесс гемокоагуляции при повреждении стенки кровеносного сосуда. Концентрация проконвертина в плазме зависит от различных параметров. Одной из причин снижения активности FVII является наследственный дефицит фактора свертывания крови VII (MIM #227500) — редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, которое обусловлено патогенными вариантами гена *F7*.

Цель работы. Целью данного исследования было описать спектр мутаций гена *F7* и взаимосвязь генотипа и лабораторного фенотипа у пациентов с дефицитом FVII.

Материалы и методы. В исследование были включены 55 неродственных пациентов (12 мужчин и 43 женщины) с дефицитом FVII. Анализ первичной структуры гена *F7* был выполнен методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение. Патогенные варианты в гене *F7* были обнаружены у 38 (69,1%) из 55 пациентов. Мы идентифицировали 24 разные мутации. Из них 15 нарушений были встречены однократно, семь патогенных вариантов обнаружены дважды и одна мутация определена в четырех случаях. Преобладающей мутацией в российской популяции была микроделеция с.1391delC (p. Pro464Hisfs*32). Она обнаружена у 22 пациентов (40%, N=55), в 29 аллелях (46%, N=63). Анализ показал, что данное нарушение сцеплено с функциональными полиморфизмами rs36209567 и rs6046, они наследуются единым гаплотипом. Пять патогенных вариантов ранее не были описаны в международных базах данных. Одним из них была мутация сплайсинга с.347-1G>A, четыре другие представляли собой миссенс-мутации, p.Gly22Asp, p.Cys238Ser, p.Ile243Thr и p.Tyr392Cys. Алгоритмы прогнозирования патогенности оценили все новые

варианты как вероятно патогенные. Обнаруженные дефекты были отмечены во всех функционально значимых частях гена, но главным образом локализованы в самом протяженном домене белка FVII — сериновой протеазе. У большинства исследованных пациентов генетические нарушения соответствовали показателям активности FVII: 25 пациентов являлись гомозиготными носителями мутаций или компаундами (активность FVII 0,1–10%). Из 13 гетерозиготных носителей у 10 активность FVII соответствовала ожидаемой (3070%), однако для 3 пациентов была меньше 10%. У 17 пациентов патогенных вариантов гена *F7* не обнаружено, тем не менее для 11 из них мы предполагаем влияние на активность фактора свертывания функциональных полиморфизмов промотора и сериновой протеазы гена *F7*, эти пациенты являются гомозиготными носителями минорных аллелей данных генетических вариантов. Также влияние функциональных полиморфизмов может быть причиной низкой активности фактора у пациентов с одной мутацией в гетерозиготном состоянии.

Заключение. Спектр мутаций гена *F7* отражает тенденции, выявленные для этого гена в других странах. Выделяется мажорная (46%) мутация — с.1391delC (p. Pro464Hisfs*32), сцепленная с полиморфизмами rs36209567 и rs6046. Остальная часть спектра — это мутации, выявленные один или два раза. Генотипы *F7* довольно четко отражают уровень активности FVII. Гомозиготное носительство минорных аллелей функциональных полиморфизмов гена *F7* может снижать показатели активности FVII.



Рис.

Сергеев В. С.¹, Гапоненко И. Н.¹, Маркелов В. В.¹, Сенчикова Д. А.¹, Беловежец Т. Н.², Горчаков А. А.¹, Кулемзин С. В.², Шакирова А. И.¹, Лепик К. В.¹, Попова М. О.¹, Кулагин А. Д.¹

IN VITRO И IN VIVO СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ Т-КЛЕТОК С АНТИ-CD19 ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ НА ОСНОВЕ АРХИТЕКТУРЫ CD8H-T/CD28/CD3ζYFF, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕЙ СНИЖЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ К АКТИВАЦИИ

¹НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ²ИМКБ СО РАН

Введение. В целях обеспечения доступа пациентов в РФ к высокоэффективной и малотоксичной анти-CD19 CAR-T терапии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в составе консорциума академических учреждений разработало препарат анти-CD19 CAR-T нового поколения, PGCT-002. Ключевыми особенностями PGCT-002 являются использование архитектуры химерного антигенного рецептора CD8H-T/CD28/CD3ζYFF, обеспечивающего препарату оптимальный баланс эффективности и токсичности, а также обогащение Т-лимфоцитами с T naïve-like / T stem cell-like memory фенотипом

Цель работы. Разработка химерного антигенного рецептора новой архитектуры для препарата анти-CD19 CAR-T PGCT-002.

Материалы и методы. Разработан дизайн и синтезированы 4 конструкции анти-CD19 химерных антигенных рецепторов (CAR) на основе FMC63scFv, не склонного к олигомеризации шарнирного и трансмембранного домена молекулы CD8a (CD8H/T) и различными вариантами эндоплазматического домена: 2 CAR классической архитектуры — 4-1BB-CD3ζ и CD28-CD3ζ, 2 CAR с измененной структурой эндоплазматического домена — CD28-CD3ζYFF, в котором в дистальных мотивах ITAM остатки тирозина были заменены на остатки фенилаланина, и CD28-FcεR1γ. Ключевые параметры Т-клеток с разными CAR сравнивались в тестах *in vitro*

(интенсивность активации по степени экспрессии маркера CD69, цитотоксичность в отношении клеток-мишеней, пролиферация, секреция цитокинов) при культивировании с CD19⁺ клетками линии NALM6 и *in vivo* в тесте контроля роста опухолевой массы у мышей линии NBSGW при введении клеток линии Raji-luc с использованием прижизненной визуализации хемилюминесценции.

Результаты и обсуждение. При со-культивировании с CD19⁺ клетками линии NALM6 *in vitro* Т-лимфоциты с CAR на основе 4-1BB-CD3ζ, CD28-CD3ζ и CD28-CD3ζYFF продемонстрировали сходные параметры экспансии, цитотоксической активности и секреции цитокинов ИЛ-2 и INFγ, в то время как Т-клетки с CAR CD28-FcεR1γ характеризовались подавленными свойствами к пролиферации и секреции цитокинов. При этом интенсивность экспрессии (MFI) маркера активации CD69 была существенно ниже у Т-лимфоцитов с CAR CD28-FcεR1γ и CD28-CD3ζYFF, подтверждая сниженный потенциал к активации в сравнении с CAR классической архитектуры. В исследовании *in vivo* тестировались Т-клетки с CAR 4-1BB-CD3ζ, CD28-CD3ζ и CD28-CD3ζYFF. Во всех случаях CAR-T клетки существенно увеличили продолжительность жизни мышей NBSGW с привитой линией Raji-luc (14 дней и более) в сравнении с контролем (нетрансдуцированные лимфоциты от того же донора, гибель всех животных к 14-му дню). На 21-й

день после введения CAR-T клетки с CAR CD28-CD3ζYFF контролировали рост опухолевой массы на том же уровне или лучше Т-клеток с CAR классической архитектуры.

Заключение. Из 4 тестируемых конструкций CAR вариант с архитектурой CD8H/TM-CD28CD3ζmut продемонстрировал

оптимальный баланс функциональных свойств *in vitro* и *in vivo*: сохранение потенциала к пролиферации, цитотоксичности и секреции цитокинов *in vitro*, подавлению роста опухолевой массы *in vivo* на уровне CAR классической архитектуры, при этом обладая сниженным потенциалом к активации.

Сердюк А. И., Дианов Д. В., Кузнецова В. С., Давыдова В. Д., Корнеев К. В., Лебедева В. О., Боголюбова А. В.

ОПТИМИЗАЦИЯ КОНСТРУКЦИИ ХИМЕРНОГО АНТИГЕННОГО РЕЦЕПТОРА, НАПРАВЛЕННОГО НА В-КЛЕТОЧНЫЙ АНТИГЕН CD19

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. На протяжении последнего десятилетия активно развивается направление терапии злокачественных заболеваний крови с использованием Т-лимфоцитов, модифицированных химерным антигенным рецептором (CAR). Показано, что для различных мишеней на поверхности опухолевых клеток лучше подходят разные комбинации антиген-распознающих и костимуляторных доменов в составе CAR, и конструирование новых последовательностей CAR не теряет своей актуальности.

Цель работы. Изучить силу активации Т-клеток при использовании различных вариантов антиCD19 CAR конструктора.

Материалы и методы. С помощью методов молекулярного клонирования были созданы конструкции, кодирующие анти-CD19 CAR и имеющие в структуре различные регуляторные элементы, антиген-распознающий, костимуляторный и цитокиновый домены. Посредством лентивирусной трансдукции были получены стабильные линии репортерных клеток Jurkat E6-1 TPR, несущие исследуемые CAR и гены флуоресцентных белков под промоторами транскрипционных факторов NFAT, NF B и AP-1. Степень активации определяли методом проточной цитометрии после кокультивации с клетками-мишенями, несущими на поверхности антиген CD19.

Результаты и обсуждение. В работе были выявлены элементы конструкции, необходимые для получения CART-клеточного

продукта, демонстрирующего сильную активацию в ответ на предъявление антигенного стимула. Так, наиболее эффективным промотором являлся полноразмерный EF-1a. Также было проведено сравнение человеческого сигнального пептида GM-CSFR с сигнальным пептидом мышиного Igk и показано, что активация CAR сильнее при наличии GM-CSFR. В качестве антигенраспознающего домена рассматривали scFv FMC63 и XS6, причем больший уровень активации наблюдали при использовании последнего. В то же время, длина линкера между цепями scFv не влияла на силу активации. Кроме того, было показано, что костимуляторный домен CD28 вызывал более сильную активацию, что может потенциально приводить к приобретению клетками истощенного фенотипа при длительной кокультивации с клетками-мишенями.

Заключение. Представленные результаты расширяют понимание роли различных доменов в составе CAR конструкторов и возможностях их применения в клинической практике. Следующий этап работы с использованием CAR-T-клеток, полученных из Т-лимфоцитов периферической крови здоровых доноров, позволит изучить способность различных CAR-T-клеточных продуктов к элиминации опухолевых клеток. Использование же в конструкции CAR генов провоспалительных цитокинов потенциально позволит увеличить эффективность подобной иммунотерапии.

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

КОЛОНИЗАЦИЯ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ПРИ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой

Введение. РТПХ увеличивает риск и тяжесть инфекционных осложнений (ИО). Колонизация грамотрицательными (ГО) бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) коррелирует с более высокой частотой ИО.

Цель работы. Изучить колонизацию ГО бактериями с МЛУ у пациентов с острой РТПХ: эпидемиологию, влияние на частоту ИО, а также влияние на исходы.

Материалы и методы. В нашем центре мы провели анализ ИО у пациентов с РТПХ. Ретроспективное исследование включен 131 взрослый пациентов (табл.) с острой РТПХ после алло-ТГСК со медианой наблюдения 513 дней (22–2688). Анализ проводился в соответствии со статистическими рекомендациями EBMT.

Результаты и обсуждение. Кумулятивная частота (КЧ) бактериальных инфекций (БИ) составила 39,6% (95%ДИ 31,3–47,9). В многофакторном анализе поражение ЖКТ при острой РТПХ увеличивает риск БИ: ОР 2,8 (95%ДИ 1,4–5,4), $p<0,01$. А среди всех ИО, только БИ в группе оРТПХ значимо влияли на общую выживаемость: ОР 2,9 (95%ДИ 1,5–5,5), $p<0,01$. Частота колонизации ESBL-продуцирующими ГО бактериями составила 75,5% ($n=99$), СРЕ — 32% ($n=42$). Преимущественно представлена *K. pneumoniae* ($n=52$, 53%) и *E. coli* ($n=15$, 15%). КЧ ГО бактериальных инфекций 28,2% (95%ДИ 20,8–36,1), основной возбудитель — *K. pneumoniae* ($n=27$, 71%). Колонизация ESBL-продуцентами значимо увеличивает КЧ ГО бактериальных инфекций: 33,3% (95%ДИ 24,3–42,6) против 12,5% (ДИ 95% 3,9–26,2), $p=0,0192$. Так же как и колонизация СРЕ: 42,9% (95%ДИ 27,8–57,1) против 21,3% (95%ДИ 13,5–30,3), $p<0,01$. КЧ ГО инфекций кровотока (ИК) составила 12,9% (95%ДИ 7,9–19,3). Влияния колонизации ESBL ($p=0,18$) и СРЕ ($p=0,16$) на КЧ ИК не обнаружено. Этиология представлена *K. pneumoniae* ($n=14$, 82%), *P. aeruginosa* ($n=2$, 12%), *Acinetobacter* sp. ($n=1$, 6%). Среди пациентов с ИК ($n=17$, 100%):

совпадение по культуре между возбудителем и колонизацией в 10 из 17 случаев (59%); совпадение механизма резистентности: 8 из 17 (47%); смерть от сепсиса в 16 из 17 случаев (94%). Колонизация СРЕ значительно увеличивает 1-годовую безрецидивную летальность: 38,4% (95%ДИ 23,9–52,8) против 20,3% (95%ДИ 12,7–29,3), $p=0,0286$.

Заключение. Колонизация ГО бактериями с МЛУ значимо влияет на КЧ ГО бактериальных инфекций, но не влияет на КЧ ИК; колонизация СРЕ значимо увеличивает 1годовую безрецидивную летальность.

Таблица. Характеристика пациентов

	Группа острой РТПХ (n=131)	
	N	%
Возраст, медиана	37 (18–67)	
Мужчины	64	48,9
Женщины	67	51,1
Стандарт	85	64,9
Терапия «спасения»	46	35,1
Донор		
Harlo	24	18,3
MRD	17	13
MUD	53	40,5
MMUD	37	28,2
Источник СК		
PBSC	100	76,3
BM	31	23,7
Режим кондиционирования		
RIC	114	87
MAC	17	13
Степень РТПХ		
2	63	48
3	55	42
4	13	10
Follow-up, медиана	513 дней [22 – 2688]	

Склянная Е. В.¹, Ватулин Н. Т.¹, Эль-Хатиб М. А.¹, Кардашевская Л. И.¹, Макарова М. В.²

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМой НИЗКОГО И НИЗКОГО ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ R-CHOP

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России, ²ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака» Минздрава России

Введение. Несмотря на разработку современных химиопрепаратов и моноклональных антител частота первично резистентных лимфом, а также рецидивов остается высокой. По данным разных авторов частота первично резистентных форм диффузной В-крупноклеточной лимфомы колеблется от 32 до 65%, а ранних рецидивов от 12 до 30%.

Цель работы. Изучить частоту ранних рецидивов и первичной рефрактерности у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДБККЛ) низкого и низкого промежуточного риска при применении курса химиотерапии R-CHOP.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты терапии 1-й линии у 30 пациентов с ДБККЛ, находившихся на стационарном лечении в отделении онкогематологии для взрослых ФГБУ «ИНВХ им. В.К. Гусака» в период с января 2018 г. по декабрь 2022 г. Средний возраст пациентов составил 42 (35; 60) года, мужчин 19 (63,3%), женщин 11 (36,7%). Все пациенты перед началом лечения имели низкий (9 человек/30,0%) или низкий промежуточный (21/70,0%) индивидуальный риск раннего прогрессирования. Конечными точками исследования были приняты рецидив заболевания в течение 1 года и отсутствие эффекта от проводимой терапии после 4 курсов химиотерапии.

Результаты и обсуждение. За время наблюдения конечные точки были зарегистрированы у 14/30 пациентов (46,7%, 95%ДИ 28,7–65,1%). Среди пациентов с низким риском было зафиксировано 4/9 конечные точки (44,4%, 95%ДИ 11,5–80,6%), что значимо не отличалось от пациентов с низким промежуточным риском — 10/21 (47,6%, 95%ДИ 25,9–69,8%), $p=0,812$. Частота ранних рецидивов составила 3/30 (10,0%, 95%ДИ 1,8–23,7%), доля в структуре конечных точек — 3/14 случаев (21,4%, 95%ДИ 3,74–8,5%), все они были отмечены у пациентов с низким промежуточным риском, что, однако, в связи с небольшим объемом выборки не показало статистической значимости, $p=0,573$. Частота первичной рефрактерности — 11/30 (36,7%, 95%ДИ 20,0–55,2%), в случае низкого индивидуального риска — 4/9 конечные точки (44,4%, 95%ДИ 11,5–80,6%), низкого промежуточного — 7/21 (33,3%, 95%ДИ 14,3–55,8%), $p=0,874$.

Заключение. У больных ДБККЛ низкого и низкого промежуточного риска при применении курса химиотерапии R-CHOP частота ранних рецидивов составила 10,0% (95%ДИ 1,8–23,7%), первичной рефрактерности — 36,7% (95%ДИ 20,0–55,2%). Достоверных отличий между пациентами с низким и низким промежуточным индивидуальным риском выявлено не было, $p=0,573$ и 0,874 соответственно.

Соболева О. А., Никифорова К. А., Гальцева И. В., Меликян А. Л., Данишян К. И.

СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ России

Введение. Патогенез первичной иммунной тромбоцитопении не до конца изучен. Иммунная тромбоцитопения рассматривается как синдром с различными ведущими патогенетическими факторами. В последних работах все большее влияние уделяют Т-клеточному иммунному ответу. Эффективность спленэктомии основывается на удалении места разрушения тромбоцитов и подавлении аутоиммунного процесса.

Цель работы. Охарактеризовать субпопуляционный состав лимфоцитов и уровень фиксированного С3 компонента комплемента у пациентов с иммунной тромбоцитопенией до и после выполнения спленэктомии

Материалы и методы. В исследование включено 25 пациентов, соотношение м:ж составило 1:1,8, медиана возраста 34 года. Все пациенты соответствовали критериям диагноза первичной иммунной тромбоцитопении. Исследование фиксированного на тромбоцитах С3 компонента комплемента и субпопуляционного состава лимфоцитов производили методом проточной цитофлуориметрии до спленэктомии, через 5–7 дней и через 3 месяца после оперативного вмешательства. В качестве группы сравнения использовались данные здоровых волонтеров ($n=55$), группы были сопоставимы по полу и возрасту. Исследование проводили методом многоцветной проточной цитометрии с использованием 6-цветного проточного цитофлуориметра BD FACSCanto II (Beckton Dickinson, США).

Результаты и обсуждение. Иммунорегуляторный индекс ($CD4^+/CD8^+$) был ниже у пациентов с иммунной тромбоцитопенией до выполнения спленэктомии по сравнению с группой здоровых доноров (1,54 против 1,97, $p=0,023$). Количество натуральных киллеров (НК-клеток) у пациентов с иммунной тромбоцитопенией до выполнения спленэктомии было достоверно ниже по сравнению с группой здоровых доноров (0,09 против $0,22 \times 10^9/\text{л}$, $p<0,0001$), что согласуется с данным других исследовательских групп. Роль НК-клеток в патогенезе иммунной тромбоцитопении не определена. Предполагается, что их снижение провоцирует срыв толерантности и развитие

аутоиммунного процесса. На 5–7-е сутки и через 3 месяца после спленэктомии отмечалось восстановление количества НК-клеток, более заметное при наличии ответа на спленэктомию. Количество Т-регуляторных клеток до спленэктомии у пациентов с иммунной тромбоцитопенией было несколько выше по сравнению с контрольной группой здоровых доноров ($0,05$ против $0,03 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,0362$), но отмечена высокая дисперсия показателей в группе пациентов. Отмечен более высокий уровень С3 компонента комплемента на тромбоцитах пациентов с иммунной тромбоцитопенией до выполнения спленэктомии по сравнению контрольной группой (2,9 против 2,36, $p=0,0087$), причем отмечена тенденция к более высокому уровню С3 компонента у пациентов с отсутствием ответа на спленэктомию. Высокая степень дисперсии показателей субпопуляционного состава лимфоцитов и С3 компонента комплемента у пациентов с иммунной тромбоцитопенией может свидетельствовать об их патогенетической разнородности.

Заключение. Исследование механизмов иммунной тромбоцитопении является перспективным для подбора патогенетически обоснованных методов лечения.

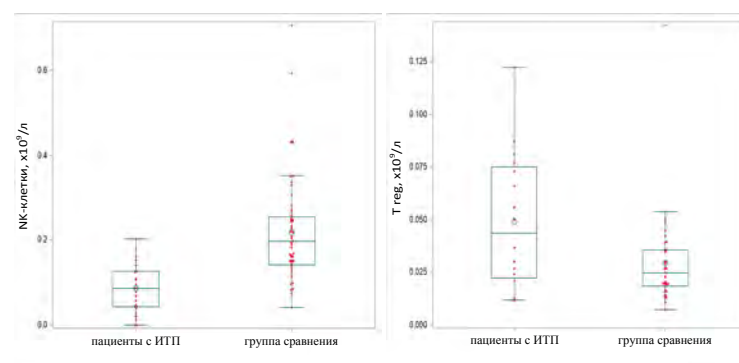


Рис.

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

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В ПРОГРАММНОМ ЛЕЧЕНИИ
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ВЫСОКОГО РИСКА (ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Внедрение в клиническую практику инновационных методов терапии ММ повысили эффективность лечения, увеличив продолжительность ОВ до 58%. Вместе с тем ММ высокого риска представляет собой сложную терапевтическую задачу, характеризуется крайне низкими параметрами выживаемости. Изучение роли алло-ТГСК в программном лечении ММ высокого риска является актуальной задачей.

Цель работы. Определить частоту РТПХ, связанную с алло-ТГСК летальность, продолжительность ВБП и ОВ больных ММ.

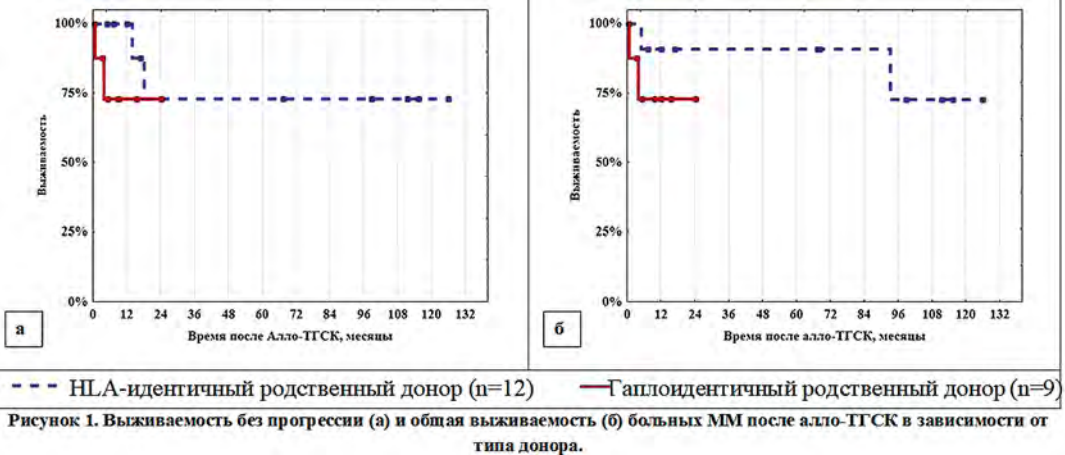
Материалы и методы. 21 больной ММ в возрасте 27–59 лет (медиана 41), получивших алло-ТГСК 2013–2023 гг., были включены в одноцентровое исследование. Стадия заболевания по системе D-S на момент диагностики расценена как I — у 2 больных, II — у 1, III — у 18 больных. Высокий цитогенетический риск был выявлен в 7 (33%) случаях. Медиана количества линий терапии до алло-ТГСК составила 2 (1–4). Ауто-ТГСК до выполнения алло-ТГСК выполнялась 90% больных ММ. Перед выполнением алло-ТГСК достижение ПР констатировано у 4 больных, ОХЧР — в 8 случаях, ЧР — у 7 больных, минимальный ответ и прогрессия — по 1 случаю. Алло-ТГСК от родственного полностью совместимого HLA-идентичного донора выполнена 12 пациентам, от родственного гаплоидентичного — 9 больным. Детальная характеристика представлена в табл.

Результаты и обсуждение. На момент анализа живы 17 больных, 16 (94%) из них сохраняют ремиссию продолжительностью от 1 до 126 месяцев. У 2 больных была диагностирована прогрессия через 14 и 18 месяцев после алло-ТГСК. Смерть констатирована в 4 случаях — 2 от инфекционных осложнений, 1 — рефрактерная РТПХ, 1 — прогрессия ММ. Летальность, связанная с алло-ТГСК, составила 14,3%. Острая РТПХ констатирована в 7 (33%) случаях, при этом в группе родственных полностью HLA-совместимых алло-ТГСК частота оРТПХ — 42% против 22% в группе гаплоидентичных родственных алло-ТГСК. После выполнения алло-ТГСК лучший противоопухолевый ответ был представлен: сПР — у 14 (78%) больных, ПР — в 2 (11%) случаях, ОХЧР — у 2 (11%) больных. Рисунок иллюстрирует параметры ВБП и ОВ больных ММ после алло-ТГСК. 2-летняя ВБП больных независимо от типа донора составила 74% (медиана не достигнута), медиана длительности наблюдения за больными после алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора превышает 8 лет, 10-летняя ОВ в этой группе составила 74%.

Заключение. Трансплантация алло-ГСК при ММ высокого риска может рассматриваться в качестве одного из методов терапии: в 67% случаев наблюдалось углубление ответа до сПР. Продолжительность ВБП превышает 70% в течение 10 лет наблюдения после алло-ТГСК. Частота развития оРТПХ была выше при выполнении алло-ТГСК от родственных HLA-идентичных доноров по сравнению с гаплоидентичными родственными донорами. Это может быть связано с режим профилактики РТПХ, претерпевшим существенные изменения в последние годы. Летальность, связанная с алло-ТГСК у больных ММ составила 14,3%. Первые результаты диктуют необходимость продолжения исследования эффективности алло-ТГСК в современном алгоритме терапии ММ высокого риска, включая выполнение трансплантации от гаплоидентичных родственных доноров.

Таблица. Клиническая характеристика больных ММ, включенных в исследование

Исследуемые параметры	HLA-идентичный родственный донор (n=12)	Гаплоидентичный родственный донор (n=9)
Возраст (лет), медиана и диапазон значений	40 (27–58)	46 (28–59)
Пол (м/ж)	8/4	4/5
Стадия по ISS:		
I	2	1
II	3	2
III	3	4
Нет данных	4	2
Цитогенетический риск:		
стандартный	5	2
высокий	2	2
double/triple hit	1	2
Нет данных	4	3
Костная плазмцитома	3 (25%)	5 (55,5%)
Ауто-ТГСК в анамнезе	11 (92%)	8 (89%)
Количество линий терапии до алло-ТГСК	2 (2–4)	2 (1–4)
Противоопухолевый ответ перед алло-ТГСК:		
сПР	–	1 (11%)
ПР	2 (16,7%)	1 (11%)
ОХЧР	3 (25%)	5 (56%)
ЧР	5 (41,6%)	2 (22%)
МО или прогрессия	2 (16,7%)	–
Применение таргетных препаратов перед алло-ТГСК:		
Бортезомиб	12 (100%)	9 (100%)
Леналидомид/талидомид	11 (91,7%)	7 (77,8%)
Даратумумаб	–	4 (44%)
Изатуксимаб	2 (16,7%)	1 (11%)
Помалидомид	3 (25%)	3 (33%)
Иксзацимид	1 (8%)	2 (22%)
Карфилзомиб	–	1 (11%)
Режим кондиционирования:		
FluBuATG	8	–
FluBu	4	8
MeITreoFlu	–	1
Схема профилактики РТПХ:		
Циклофосфан (ЦФ)	8	–
ЦФ+ циклоспорин + микрофенолата мофетил	4	8
Ритуксимаб + тоцилизумаб+ абатацепт	–	1
Частота констатации РТПХ:		
острая	5 (42%)	2 (22%)
хроническая	6 (50%)	1 (11%)
Рецидив ММ	2 (16,7%)	0
Смерть	2 (16,7%)	2 (22%)



Соловьева М. В., Соловьев М. В., Якутик И. А., Бидерман Б. В., Рисинская Н. В., Никулина Е. Е., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Менделеева Л. П.

ПОТЕРЯ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТИ И МУТАЦИИ В ГЕНАХ RAS-ERK-КАСКАДА В ОПУХОЛИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Изучение молекулярно-генетической характеристики клеток в различных очагах опухолевого роста является актуальным направлением при множественной миеломе (ММ). Представляется важным исследование потери гетерозиготности (ПГ) и сопоставление данных с мутационным статусом генов RAS-ERK-каскада и цитогенетическими aberrациями.

Цель работы. Исследовать потерю гетерозиготности и мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* в субстрате опухоли различной локализации при ММ.

Материалы и методы. В одноцентровое исследование с октября 2021 по июнь 2023 г. включен 91 пациент с симптоматической ММ (37 мужчин, 54 женщины) в возрасте от 35 до 84 лет (медиана — 58). Проведено FISH-исследование CD138+ клеток костного мозга с использованием ДНК-зондов для выявления транслокаций 14q32/IgH, 8q24/MYC, делеций 17p13/TP53, 13q14, 1p32, амплификации 1q21 и множественных трисомий. При обнаружении t(4;14), t(14;16), del17p13, амплификации 1q21 больного относили к группе высокого риска. Была выделена ДНК из образцов опухоли различной локализации: CD138+клетки костного мозга, сцДНК, плазмочитомы костная (n=10), экстрамедуллярная (n=6). В различных образцах опухоли определяли ПГ и мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*. STR-профиль ДНК из полученных образцов исследовали относительно STR-профиля контрольной ДНК, выделенной из буккального эпителия, методом мультиплексной STR-ПЦР при помощи набора COReDIS Plus с последующим фрагментным анализом. Мутации в генах *KRAS* и *NRAS* изучали методом секвенирования по Сэнгеру и методом высокопроизводительного секвенирования. Мутацию

BRAF V600E определяли методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Аберрантные локусы с ПГ определялись во всех случаях в ДНК плазмочитомы, у 71% больных в костном мозге и у 55% пациентов в опухолевой сцДНК. Мутации в генах RAS-ERK-каскада выявлены у 41% пациентов с ММ. Проведен анализ парных образцов опухоли (сцДНК и CD138+ клетки костного мозга) 39 пациентов с впервые диагностированной ММ. У 21 больного в костном мозге обнаружены мутации какого-либо из трех генов, при этом у пяти пациентов (24%) аналогичные мутации выявлены и в парном образце опухолевой сцДНК в плазме. В 4 случаях выявлены мутации в генах *KRAS* и *NRAS* в опухолевой сцДНК в плазме при отсутствии таких же мутаций в костном мозге. Проанализирован мутационный статус трех генов в 16 образцах плазмочитом (10 — костных, 6 — экстрамедуллярных). В образцах костных плазмочитом выявлялись только мутации в гене *KRAS* (30% случаев), а в образцах экстрамедуллярных плазмочитом — только мутации в гене *NRAS* (50% случаев). У 36% больных с мутациями в гене *KRAS* обнаружены цитогенетические aberrации высокого риска. При этом в случаях выявления мутаций в гене *NRAS* признаки миеломы высокого риска (цитогенетические aberrации высокого риска/экстрамедуллярное поражение) определялись у 66,7% больных.

Заключение. При выявлении мутаций в генах *NRAS*, *KRAS*, *BRAF* в костном мозге у 24% больных аналогичные мутации детектируются и в опухолевой сцДНК в плазме. Прослежена тенденция к более частому обнаружению признаков миеломы высокого риска при наличии мутации в гене *NRAS* по сравнению с мутированным статусом гена *KRAS*.

Суренков А. А., Орел Е. Б., Двирнык В. Н., Яковлева Е. В., Лихачева Е. А., Яструбинская О. И., Дмитриева О. С., Андреев Н. В., Зозуля Н. И.

ПРИБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ: РЕДКАЯ ПРИЧИНА ПОСЛЕРОДОВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Приобретенная гемофилия (ПГ) — редкая коагулопатия, обусловленная спонтанным образованием поликлональных антител (ингибиторов) к эндогенному FVIII, что клинически проявляется опасными для жизни кровотечениями у пациентов без предшествующих нарушений гемостаза в анамнезе. Ежегодная заболеваемость ПГ во всем мире составляет 1–4 случая на 1 млн. населения, среди которых 7–11% приходится на пациенток с послеродовой ПГ.

Цель работы. Представить результаты клинико-лабораторного обследования и лечения пациенток с послеродовой ПГ.

Материалы и методы. В исследование было включено 18 женщин в возрасте от 19 до 40 лет (медиана — 30 лет) с диагнозом послеродовая ПГ, которые наблюдались в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2007 по 2023 г. Диагноз устанавливался на основании впервые возникшего геморрагического синдрома в течение года после родов, который сочетался с изолированным удлинением АЧТВ, снижением активности FVIII <50% и наличием ингибитора FVIII ≥0,6 БЕ. Тяжесть геморрагического синдрома по характеру и выраженности клинических проявлений оценивалась в соответствии с классификацией ВОЗ по двум обобщенным критериям: незначительные (легкие и умеренные) и тяжелые (большие и жизнеугрожающие) кровотечения. Ремиссия констатировалась при достижении активности FVIII ≥50% и титра ингибитора FVIII <0,6 БЕ.

Результаты и обсуждение. Время до возникновения первых клинических проявлений у 16 (89%) пациенток составило от 0 до 4 мес. после родов и у 2 (11%) пациенток — 6 и 8 мес. (медиана — 1,5 мес.). Дебют геморрагического синдрома у 11 (61%) пациенток наблюдался

после первых родов, у 5 (28%) — после вторых и у 2 (11%) — после третьих. Время от появления первых симптомов до верификации диагноза составило от 1 до 40 нед. (медиана — 4 нед.). Клиническая картина представлена гематомным типом кровоточивости у 13 (72%) женщин, реже отмечались маточные кровотечения — у 8 (44%), экхимозы и петехии — у 5 (28%), гематурия — у 1 (6%), кровоточивость десен — у 1 (6%), носовое кровотечение — у 1 (6%) и гемартроз — у 1 (6%). Тяжелые кровотечения встречались у 11 (61%) пациенток, незначительные — у 7 (39%). Активность FVIII варьировала в диапазоне от 0,1% до 5,4% (медиана — 0,9%), титр ингибитора FVIII — от 1,6 БЕ до 1740 БЕ (медиана — 25 БЕ). Отмечалось увеличение концентрации vWF у 11 (61%) обследованных. Динамическое наблюдение проводилось за 12 пациентками. У 5 (42%) была констатирована спонтанная ремиссия на фоне только гемостатической терапии. У 7 (58%) по причине роста титра ингибитора и прогрессирования геморрагического синдрома проводилась эрадикационная терапия. Терапевтическая ремиссия была достигнута у 6 из 7 (86%) женщин. Пациентке с резистентным течением заболевания, после нескольких курсов моно- и комбинированной эрадикационной терапии, выполнялась профилактическая гемостатическая терапия эмицизумабом (off-label) с удовлетворительным эффектом.

Заключение. Полученные данные демонстрируют клинико-лабораторные особенности пациенток с послеродовой ПГ, которые могут быть полезны не только для повышения осведомленности врачей о данной патологии, но и необходимы для своевременной верификации диагноза и выбора правильной тактики лечения.

Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Галстян Г. М., Латышквич О. А., Фидарова З. Т., Махиня С. А., Алешина О. А., Исинова Г. А., Кашлакова А. И., Семенова А. А., Лучкин А. В., Лукьянова И. А., Кохно А. В., Соколов А. Н., Абрамова А. В.

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ, ДИАГНОСТИРОВАННЫМИ НА РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. До начала использования цитостатических препаратов вопрос о тактике терапии беременных с острыми лейкозами (ОЛ) не возникал, т.к. смерть женщины наступала быстро вне зависимости от медицинского вмешательства, однако уже с 1950-х годов прошлого столетия удавалось пролонгировать беременность до момента родоразрешения на фоне сдерживающей терапии и трансфузий компонентов крови. В настоящее время общепринятым считается подход, в соответствии с которым при диагностике ОЛ в I триместре показано прерывание беременности по медицинским показаниям, во II триместре беременности и на ранних сроках III триместра (до 33–34 нед) индукционную химиотерапию (ХТ) ОЛ проводят на фоне беременности в тех же дозах, что и небеременным, а на более поздних сроках — выполняют родоразрешение до начала ХТ. Выбор тактики ведения беременности, способа родоразрешения определяется этапом терапии ОЛ, гематологическими показателями, а также общим состоянием матери и плода.

Цель работы. Оценить исходы беременности у пациенток с ОЛ в зависимости от различных факторов.

Материалы и методы. В период с 1990 по 2021 г. включено 102 пациентки с ОЛ, которым во время беременности диагноз ОЛ был установлен впервые ($n=98$) или диагностирован рецидив ОЛ ($n=4$), из них в I триместре — у 9 женщин (8,8%), во II — у 45 (44,1%) и в III — у 48 женщин (47,1%). ОМЛ — $n=50$, ОПЛ — $n=15$, ОЛЛ — $n=37$. Медиана срока беременности на момент диагностики ОЛ — 27 (5–40) нед. Лечение 88 из 102 пациенток (86,3%) было выполнено в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и 14 пациенток (13,7%) в региональных центрах-участниках Российской исследовательской группы по лечению ОЛ.

Результаты и обсуждение. Исходы беременности в зависимости от срока беременности в дебюте ОЛ и времени начала ХТ представлены в табл. У 41,2% женщин ХТ была начата после завершения беременности: в 69,1% — после рождения живого ребенка, в 23,8% — после прерывания беременности и в 7,1% — после антенатальной гибели плода. ХТ при пролонгировании беременности была начата у 58,8% женщин. У 88,3% из них беременность завершилась рождением

живого ребенка, у 1,7% — самопроизвольным выкидышем и у 10,0% произошла антенатальная гибель плода. К моменту родоразрешения у 37,6% была достигнута ремиссия ОЛ, у 62,4% родоразрешение было выполнено вне ремиссии. Поскольку всем пациенткам при диагностике ОЛ в I триместре беременности было выполнено ее прерывание, анализ исходов беременности выполнен у 93 пациенток, у которых ОЛ был диагностирован после 13 недель. Среди которых беременность завершилась рождением живого ребенка у 88,2% — при диагностике ОЛ в III триместре — в 96,0%, а во II — в 79,5% случаев. При ОМЛ беременность завершилась рождением ребенка у 87,2%, при ОПЛ — 71,4%, при ОЛЛ — 96,9%, а частота случаев антенатальной гибели плода и аборт после 13 недель гестации у пациенток с ОМЛ (в том числе ОПЛ) и ОЛЛ значительно не отличались — 14,7% и 3,1% ($p=0,17$).

Заключение. Мультидисциплинарный подход к ведению и лечению ОЛ у беременных женщин позволяет начиная со II триместра в большинстве случаев обеспечить благоприятный исход беременности в виде рождения живого ребенка вне зависимости от варианта ОЛ.

Таблица. Исходы беременности у пациенток с ОЛ в зависимости от срока беременности в дебюте заболевания и времени начала ХТ

Параметр	Все беременные (n=102)	Срок беременности на момент диагностики острого лейкоза		
		I триместр (n=9)	II триместр (n=44)	III триместр (n=49)
Химиотерапия во время беременности				
Всего, n (%)	60 (58,8)	–	41 (93,2)	19 (38,8)
Рождение живого ребенка, n (%)	53 (88,3)	–	35 (85,4)	18 (94,7)
Самопроизвольный аборт, n (%)	1 (1,7)	–	1 (2,4)	–
Антенатальная гибель плода, n (%)	6 (10,0)	–	5 (12,2)	1 (5,3)
Химиотерапия после окончания беременности				
Всего, n (%)	42 (41,2)	9 (100)	3 (6,8)	30 (61,2)
Рождение живого ребенка, n (%)	29 (69,1)	–	–	29 (96,7)
Медицинский аборт, n (%)	9 (21,4)	8 (88,9)	1 (33,3)	–
Самопроизвольный аборт, n (%)	1 (2,4)	1 (11,1)	–	–
Антенатальная гибель плода, n (%)	3 (7,1)	–	2 (66,7)	1 (3,2)

Фидарова З. Т., Михайлова Е. А., Лучкин А. В., Латышев В. Д., Лукина Е. А., Абрамова А. В., Бессмертный Д. К., Гальцева И. В., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ АНТИТИМОЦИТАРНЫМ ГЛОБУЛИНОМ И ИНГИБИТОРАМИ C5-КОМПОНЕНТА КОМПЛЕМЕНТА БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ И ПНГ-СИНДРОМОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Приобретенная апластическая анемия (АА) и пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — два связанных неопухолевых заболевания системы крови, характеризующихся костномозговой недостаточностью, развившейся в результате аутоиммунной Т-клеточной агрессии. Границы между АА и ПНГ часто бывают размытыми, а сами заболевания могут сосуществовать одновременно, или же переходить из одного в другое с течением времени. В связи с чем подходы к терапии также должны быть своевременными как для АА, так и ПНГ.

Цель работы. Оценка эффективности проведения комбинированной ИСТ на фоне патогенетической терапии ингибиторами системы комплемента.

Материалы и методы. С января 2021 г. по сентябрь 2023 г. в НМИЦ гематологии проведено 7 курсов комбинированной ИСТ (АТГ+ ЦсА) апластической анемии больным с клинически значимой ПНГ, на фоне проводимой терапии ингибиторами C5-компонента комплемента. Медиана возраста 32 (25–53) года, М/Ж: 4/3. Медиана длительности заболевания составила на момент анализа составила 45 (24–264) мес. Всем больным во время курса АТГ продолжалась

терапия C5-ингибиторами (экулизумаб $n=5$, равулизумаб $n=2$): медиана длительности терапии составила 5 (2–72) месяцев. Медиана длительности заболевания до проведения первого курса АТГ — 7 (3–72) месяцев. Ранее курс АТГ был проведен 4 из 7 больных — у всех четверых была достигнута ремиссия.

Результаты и обсуждение. Проведение курса АТГ не спровоцировало развитие прорывного гемолиза или другого осложнения ПНГ. Ответ на комбинированную ИСТ достигнут у 3 из 7 больных: частичная ремиссия АА ($n=2$), гематологическое улучшение ($n=1$). Медиана длительности заболевания среди неответивших больных составила 251 (120–265) против 16 (12–34) мес. Алло-ТГСК от неродственного донора выполнена одной больной, двум — планируется, т.к. отсутствует полностью или частично совместимые доноры в настоящее время.

Заключение. Проведение сочетанной терапии антиtimoцитарным глобулином и C5-ингибиторами эффективно и безопасно для лечения впервые выявленной апластической анемии с ПНГ-синдромом. Развитие позднего рецидива апластической анемии, сопровождающегося клинически значимой ПНГ, возможно требует более раннего применения трансплантационных технологий.

Хайретдинов Р. К., Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Кузьмин В. П., Кривова С. П., Давыдкин И. Л.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СИНДРОМА АНЕМИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ НА ФОНЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Самарский государственный медицинский университет

Введение. По литературным данным, синдром анемии распространен среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). 18–32% ЛЖВ без СПИД и 48–85% ЛЖВ с клиническими проявлениями СПИДа страдают анемией по сравнению с 15–17% людей, живущих без ВИЧ-инфекции. Оценка факторов риска развития анемии: возраст, стадия ВИЧ-инфекции, использование антиретровирусной терапии (АРТ), пол и наркозависимость датируются в основном периодом до или в начале эры АРТ. Предыдущие исследования выявили связь между анемией, смертностью, качеством жизни, деменцией и вирусрезистентностью среди ЛЖВ. Причины анемии среди ЛЖВ многофакторны. Нарушение регуляции иммунитета во время ВИЧ-инфекции может увеличить риск гемолитических анемий; инфекции — анемии хронических воспалительных заболеваний. Кровопотери среди ЛЖВ нередки и могут возникать в результате опухолевого процесса или поражений желудочно-кишечного тракта при оппортунистических инфекциях. Дополнительные механизмы развития анемии, связанной с ВИЧ, включают дефицит витамина B_{12} , фолиевой кислоты или железа.

Цель работы. Оценить факторы риска развития анемий у ЛЖВ на фоне АРТ.

Материалы и методы. В проспективное клиническое исследование были включены 151 человек с ВИЧ-инфекцией, наблюдавшихся с 2016 по 2022 год в Самарском областном гематологическом центре, в возрасте от 25 до 60 лет, 75 женщин и 76 мужчин. 95% исходно не имели анемии, которая в последствии развилась, у 5% имелась анемия легкой степени. 17% были инфицированы ВГС и 98% получали

АРТ. Был проведен регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Потенциальные факторы риска включали: пол, индекс массы тела, статус курения, употребление алкоголя и запрещенных наркотиков, ко-инфекцию вируса гепатита С (ВГС), поражение почек, количество CD4 клеток, вирусная нагрузка (ВН).

Результаты и обсуждение. В результате исследования показано что факторы, как пожилой возраст, женский пол, ко-инфекция ВГС, более низкое количество клеток CD4, $VN \geq 400$ копий/мл и более низкая СКФ была связана с повышенным риском развития анемии. Более низкое количество клеток CD4 ранее было идентифицировано как фактор риска анемии. Наше наблюдение подтверждает эти результаты, однако мы сообщаем о гораздо большем увеличении риска анемии ($HR = 8,40$, 95%CI: 6,85, 10,51) и тяжелой анемии ($HR = 15,53$, 95%CI: 11,56–20,92) среди ЛЖВ с $CD4 < 100$ клеток/ mm^3 , чем было показано в более ранних работах. Особо высокий риск отмечается у женщин. Рекомендуемое в настоящее время лечение хронического гепатита С имеет известные побочный эффект в виде анемии. Мы не обнаружили связи риска развития анемии с ожирением, употреблением алкоголя и психоактивных веществ. Курение в настоящее время связано с небольшим увеличением уровня гемоглобина с течением времени, но не выявили каких-либо измеримых различий в риске наступления анемии.

Заключение. Общий анализ крови следует регулярно контролировать у ЛЖВ, особенно у которых есть один или несколько факторов риска развития анемии, чтобы можно было своевременно начать лечение и снизить летальность и улучшить качество жизни.

Челышева Е. Ю.¹, Ломаи Е. Г.², Морозова Е. В.³, Кузьмина Е. А.¹, Шухов О. А.¹, Петрова А. Н.¹, Читанова Т. В.⁴, Власова Ю. Ю.³, Сбитякова Е. И.², Лазорко Н. С.², Немченко И. С.¹, Быкова А. В.¹, Гурьянова М. А.¹, Туркина А. Г.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АСЦИМИНИБА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ УПРАВЛЯЕМОГО ДОСТУПА (МАР) В РОССИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России, ³Клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой; ⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, ⁴ГБУЗ «КОД № 1, г. Краснодар»

Введение. Выбор терапии у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) после ≥ 2 линий лечения ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) или с мутацией T315I ограничен. Учитывая эффективность и хорошую переносимость первого аллостерического ингибитора $BCR::ABL1$ асциминиба (АСЦ) у больных в хронической фазе (ХФ) в исследованиях I–III фазы, данные реальной клинической практики представляют особый интерес.

Цель работы. Представить обновленные результаты применения АСЦ в 3 центрах России в рамках программы управляемого доступа (Managed Access Program — МАР) у больных ХФ ХМЛ.

Материалы и методы. В МАР включены больные с резистентностью/непереносимостью ≥ 2 линий ИТК или с мутацией T315I после ≥ 1 ИТК. Из анализа были исключены пациенты, у которых когда-либо отмечалась фаза акселерации (ФА) или бластный криз (БК) согласно критериям ELN 2020 и пациенты после алло-ТКМ. Дозы АСЦ составляли 40 мг $\times$ 2 р/сут у больных без мутации T315I (группа 40 $\times$ 2) и 200 мг $\times$ 2 р/сут у больных с мутацией T315I (группа 200 $\times$ 2). Оценивали выживаемость без прогрессии до ФА/БК (ВБП), кумулятивную частоту достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО, эквивалент МО2 или $BCR::ABL1 \leq 1\%$), большого (БМО) и глубокого молекулярного ответа (ГМО).

Результаты и обсуждение. Из 82 участников программы МАР в анализ включено 52 с ХФ ХМЛ (табл. 1). При медиане наблюдения 26 мес (диапазон 1,5–49) умерших пациентов не было. Двухлетняя ВБП составила 97% и 88% в группах 40 $\times$ 2 и 200 $\times$ 2 соответственно. В группе 40 $\times$ 2 12/35 пациентов прекратили прием АСЦ: у 10 — неудача терапии, 1 — прогрессия до ФА, 1 — алло-ТКМ. В группе 200 $\times$ 2 6/17 пациентов прекратили прием АСЦ: у 4 — неудача терапии, у 1 — прогрессия до ФА, у 1 — алло-ТКМ. Кумулятивная частота ПЦО/БМО/ГМО к 24 мес составила 61%/40%/19% в группе 40 $\times$ 2 и 55%/53%/35%

в группе 200 $\times$ 2. Ни у кого из больных не потерял ранее достигнутый ответ. Значимые различия по БМО в зависимости от предлеченности понатинибом отмечены в группе 200 $\times$ 2 ($p=0,0017$, рис. 1); достижение БМО у больных с наилучшим МО $BCR::ABL1 < 10\%$ vs $BCR::ABL1 > 10\%$ в анамнезе было значимо выше в обеих дозовых группах ($p=0,045$). У 7/35 пациентов в группе 40 $\times$ 2 без БМО эскалация дозы до 80–100 мг $\times$ 2 р/сут не привела к достижению БМО. У 4 больных из группы 200 $\times$ 2 со стабильным (≥ 1 года) ГМО после снижения дозы АСЦ до 100 мг $\times$ 2 р/сут не отмечалось потери ГМО при наблюдении в течение 1,5 года. За время терапии АСЦ у 4 пациентов в группе 40 $\times$ 2 появились новые мутации $BCR::ABL1$ (A337T, G250A, T315I, F311L,

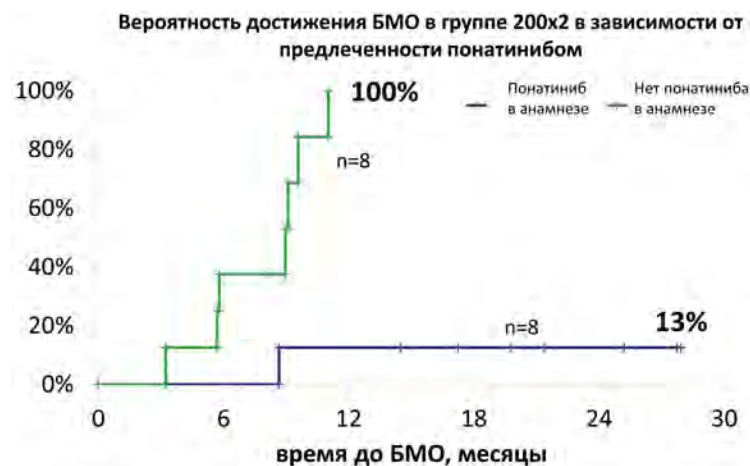


Рис.

у 1 — E255K, M244V, F311L), в группе 200×2 новых мутаций не было.

Таблица 1. Исходные характеристики 52 больных ХФ ХМЛ, получающих асциминиб 40 мг х 2 раза в сутки и 200 мг х 2 раза в сутки

Характеристики		40×2 (n=35)	200×2 (n=17)
Возраст, медиана (мин-макс)		48 (27–85)	49 (32–71)
Пол, женщина, n (%)		22 (63)	14 (56)
Длительность ХМЛ до асциминиб, медиана (мин-макс), годы		8,2 (0,9–19)	5,8 (0,8–34,7)
Число ИТК до асциминиб, n (%)	≤2	4 (11)	6 (35)
	3	6 (17)	5 (30)
	≥4	25 (71)	6 (35)
Мутации BCR::ABL1, n (%)	T315I	1 (3)*	17 (100)
	Другие, кроме T315I	7 (20)	2 (12)
Понатиниб в анамнезе, n (%)		13 (37)	9 (53)
Уровень BCR::ABL1 на скрининге, n (%)	<1%	7 (19)	2 (16)
	≥1 –<10%	7 (16)	1 (24)
	≥10%	21 (65)	14 (60)
Лучший уровень BCR::ABL1 в анамнезе, n (%)	<1%	14 (51)	7 (48)
	≥1 –<10%	14 (33)	4 (28)
	≥10%	7 (16)	6 (24)

*О наличии T315I стало известно на 3 месяце лечения, после чего доза АСЦ увеличена до 200 мг 2 р/сут. ХФ — хроническая фаза, ХМЛ — хронический миелолейкоз, ИТК — ингибиторы тирозинкиназы.

НЯ, связанные с АСЦ, выявлены у 22/35 и 8/17 пациентов в группах 40×2 и 200×2 соответственно, без существенных различий по спектру и частоте (табл. 2). Никто из пациентов не прекратил прием АСЦ из-за токсичности. Снижение дозы АСЦ в связи с НЯ 2–4 ст было у 4 пациентов из группы 40×2 и 1 из группы 200×2.

Заключение. АСЦ показал эффективность и хорошую переносимость у больных ХФ ХМЛ с неудачей терапии ≥2 ИТК, в том числе с мутацией T315I. У больных с неудачей терапии понатинибом в анамнезе вероятность ответа на терапию АСЦ была снижена. Снижение дозы АСЦ было безопасным у больных со стабильным ГМО.

Таблица 2. Наиболее частые нежелательные явления (НЯ) у 52 больных ХМЛ ХФ в программе MAP

Вид НЯ	Группа 40 мг 2 р/сут (n=35)		Группа 200 мг 2 р/сут (n=17)	
	НЯ 1–4 степени, n (%)	НЯ 3–4 степени, n (%)	НЯ 1–4 степени, n (%)	НЯ 3–4 степени, n (%)
Тромбоцитопения	11 (32)	6 (17)	3 (18)	0
Нейтропения	7 (20)	4 (11)	2 (12)	2 (12)
Гиперхолестеринемия	4 (11)	0	2 (12)	0
Анемия	2 (6)	0 (2)	0	0
Артериальная гипертензия	2 (5)	2 (5)	1 (6)	0

Черепанова В. В.¹, Курышева М. А.²

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ГЕПАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹Университет Лобачевского, Нижний Новгород, Россия, ²ГБУЗ НО ГКБ № 30, 33, Нижний Новгород

Введение. Анемия у пациента с патологией печени является клинически значимой, но часто упускаемой из виду клинической особенностью, утяжеляя течение заболеваний из-за развития гипоксического синдрома. Причинами анемии у пациентов являются печеночная недостаточность, спленомегалия, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (КВРВП), нарушение обмена железа, фолиевой кислоты, витамина В₁₂, токсическое действие алкоголя и лекарственных средств.

Цель работы. Изучить распространенность и структуру анемиического синдрома у стационарных больных с патологией печени.

Материалы и методы. Исследование проводилось путем ретроспективного изучения историй болезни 980 больных, проходивших лечение в ГБУЗ НО ГКБ № 30, 33 в период с 2000 по 2020 г. Критерии включения: наличие патологии печени и синдрома анемии, которая определялась по уровню гемоглобина (менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин).

Результаты и обсуждение. Анемия как фоновое или сопутствующее заболевание выявлена у стационарных пациентов с патологией печени в 524 случаях (53,4%). Возраст пациентов 18–77 лет, из них

женщин 40,6%, мужчин 59,4%. Анемия встречалась при следующей патологии печени: гепатит — 7,6%, фиброз — 7,3%, цирроз — 85,1%. Этиология гепатита/цирроза при наличии анемии: токсический (алкоголь, лекарства) — 40,2%, вирусы гепатитов В и С — 37,6%, неалкогольная жировая болезнь печени — 17,5%, аутоиммунные заболевания — 4,7%. Анемия легкой степени тяжести была выявлена у 67,1% больных, средней тяжести у 9,6%, тяжелая — у 23,3% (постгеморрагическая при КВРВП). У 48,3% больных наблюдалась железодефицитная анемия, у 39,2% — анемия хронических заболеваний, в 8,3% случаев мегалобластная анемия, в 4,2% — гемолитическая анемия.

Заключение. Анемия — распространенная патология у стационарных гепатологических больных (52,7%), чаще встречается при циррозе печени токсического и вирусного генеза. Частота и степень тяжести анемии увеличивается с нарастанием печеночной недостаточности и портальной гипертензии. В структуре анемии преобладают железодефицитная и анемия хронических заболеваний. Лечение основного заболевания печени — это основа терапевтического подхода, при необходимости используют трансфузионную терапию, препараты железа, фолатов, В₁₂, эритропоэтины.

Шакирова А. И.¹, Лаушкина В. О.¹, Гапоненко И. Н.¹, Комарова Я. В.¹, Епифановская О. С.¹, Сеничкина Д. А.¹, Сергеев В. С.¹, Муслимов А. Р.¹, Онопченко А. В.², Щелина Е. В.², Острова С. А.², Бреднева О. Г.², Васютина М. Л.², Лепик К. В.¹, Торопова Я. Г.², Попова М. О.¹, Кулагин А. Д.¹

МЫШИ NBSGW КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ СЕРИЙНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, ²ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Введение. Генная терапия на основе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) становится мощной и универсальной стратегией лечения заболеваний человека. Терапевтический подход заключается в сборе ГСК пациента, их генноинженерной модификации *ex vivo* с последующей аутологичной трансплантацией. ГСК обеспечивают стабильный резервуар генетически модифицированных клеток, потенциально способный обеспечить эффект в течение всей жизни реципиента. В доклинических исследованиях безопасность таких продуктов оценивают *in vivo* методом трансплантации ГСК человека иммунодефицитным мышам. Единственным подходом, позволяющим оценить долгосрочный эффект такого метода лечения на этапе *in vivo* доклинических исследований, является серийная трансплантация модифицированных ГСК линиям мышей с глубоким врожденным иммунодефицитом.

Цель работы. Целью работы было разработать модель и методику выполнения серийной трансплантации ГСК мышам NBSGW (NOD.B6.SCID Il2γ^{−/−}KitW41/W41), поддерживающим приживление ГСК человека без предварительного облучения.

Материалы и методы. Первый этап протокола включал выполнение мышам NBSGW первичной трансплантации CD34⁺ ГСК человека в дозе 1×10⁶ клеток на животное. Через 20 недель после инфузии животным проводили оценку приживления клеток человека в костном мозге (КМ) методом проточной цитофлуориметрии. Далее, для выполнения серийной трансплантации было выбрано 4 особи со средним уровнем химеризма 85,5±7,8%. Костный мозг для процедуры выделяли из бедренных костей животных, пулировали и вводили реципиентам внутривенно в дозе 2×10⁶ ядросодержащих клеток на мышь (N=8). Предварительно животные-реципиенты для серийной

трансплантации были разделены на две равные группы, одна из которых получила облучение дозой 140 cGy (X-rad) за 4 ч перед инфузией. Приживление клеток человека в КМ, периферической крови и селезенке оценивали через 14 недель после серийной трансплантации.

Результаты и обсуждение. За время наблюдения случаев гибели животных или признаков неблагополучия зафиксировано не было. У всех животных отмечено приживление трансплантата на уровне от 0,5 до 33,6%, причем без значимых отличий в группах с облучением и без такового ($10,8 \pm 15,2\%$ vs. $3,9 \pm 4,3\%$ соответственно, $p=0,441$). В селезенке доля hCD45⁺ клеток после серийной трансплантации составляла $8,0 \pm 1,3\%$ в группе с облучением и $7,3 \pm 3,4\%$ в группе без облучения, в периферической крови $0,5 \pm 0,3\%$ и $0,2 \pm 0,1\%$ для каждой

группы соответственно также без статистических значимых отличий ($p=0,741$ и $p=0,164$ для селезенки и периферической крови соответственно). Анализ субпопуляционного состава клеток костного мозга мышей NBSGW показал преобладание клеток В-линейной дифференцировки ($66 \pm 22,4\%$). Клетки моноцитарной линии дифференцировки (CD14⁺) были представлены у 3 из 4 (75%) животных в группе без облучения в доле $5,2 \pm 5,3\%$, и у всех животных в группе с облучением на уровне $5,7 \pm 6,6\%$.

Заключение. Разработана модель и методология выполнения серийной трансплантации ГСК мышам NBSGW с высокими показателями эффективности. Созданные протоколы могут быть востребованы при разработке продуктов генной и клеточной терапии на основе ГСК.

Шипунова И. Н.¹, Дорофеева А. И.¹, Савватеева Т. Ф.², Лучкин А. В.¹, Фидарова З. Т.¹, Михайлова Е. А.¹

РАЗЛИЧИЯ В ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ И ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНОМ ПОТЕНЦИАЛЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КЛОНОВ КОЛОНИЕОБРАЗУЮЩИХ ЕДИНИЦ ФИБРОБЛАСТОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ НЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

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

Введение. В норме стволовые кроветворные клетки (СКК) в костном мозге (КМ) взаимодействуют с клетками стромы. В КМ больных апластической анемией (АА) резко снижено количество СКК. Неясно, как изменяется стромальное микроокружение в условиях аплазии.

Цель работы. Изучить дифференцировочный и пролиферативный потенциал индивидуальных клонов колониеобразующих единиц фибробластов (КОЕф), выделенных из КМ больных АА, и проанализировать относительные уровни экспрессии (ОУЭ) генов, отвечающих за взаимодействие с СКК, в субпопуляциях КОЕф с разным дифференцировочным потенциалом.

Материалы и методы. Проанализировано 292, 86 и 166 индивидуальных клонов КОЕф из образцов КМ 19 доноров (группа сравнения), 9 больных НАА и 6 ТАА, соответственно. Больные и доноры подписали информированное согласие. Клетки каждого клона индуцировали к костной и жировой дифференцировке. Способность к дифференцировке определяли по изменению ОУЭ генов *FABP4* (жировая) и *ALPL* (костная) в клетках после индукции по сравнению с неиндуцированными клетками. В последних также оценивали ОУЭ генов *NES*, *IL10*, *ANGPT1*, *KITLG*, *VCAM1*, *TGFBI*, *FGFR1*, *IL1B* (табл.). Значимость различий между группами определяли *t*-тестом Стьюдента или *U*-тестом Манна — Уитни, разницу в распределении субпопуляций — методом хи-квадрат. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. КОЕф гетерогенны по дифференцировочному потенциалу. У больных АА снижена доля бипотентных предшественников. При этом, у больных НАА повышена клонов, не ответивших на индукторы дифференцировки, и доля адипогенных, а при ТАА — доля остеогенных предшественников. Клоны КОЕф больных НАА пролиферируют медленнее, а ТАА — быстрее, чем у доноров. ОУЭ гена *FGFR1*, регулирующего пролиферацию, снижен во всех субпопуляциях КОЕф больных НАА, что объясняет

наблюдаемое снижение скорости пролиферации этих клеток. ОУЭ гена *NES*, маркера ранних стромальных предшественников, повышен в КОЕф больных ТАА. Видимо, в КОЕф больных ТАА происходит реактивация этого маркера. Анализ ОУЭ генов, участвующих во взаимодействии с СКК, выявил снижение ОУЭ *ANGPT1* и *KITLG* в остеобластных предшественниках из КМ больных АА, что может указывать на нарушение взаимодействия с более поздними кроветворными предшественниками, для которых характерна локализация в остеобластных нишах КМ. При ТАА ОУЭ *ANGPT1* и *VCAM1* снижен во всех проанализированных субпопуляциях, что может указывать на нарушения и в сосудистой нише. ОУЭ *TGFBI*, одного из основных регуляторов СКК, не снижен в субпопуляциях КОЕф больных АА. Напротив, отмечено достоверное повышение его экспрессии в остеобластных предшественниках из КМ больных ТАА. По характеру изменений ОУЭ остеобластные предшественники сходны между формами АА, остальные типы предшественников заметно различаются.

Заключение. При НАА и ТАА стромальные предшественники реагируют на состояние аплазии, причем есть как общие изменения, так и отличия между формами. Предположительно, общие изменения возникают вследствие снижения количества СКК в КМ, а уникальные — отражают разницу в патогенезе НАА и ТАА.

Таблица. Изменение ОУЭ генов по отношению к значениям у доноров (разы)

гены	НАА				ТАА			
	O+A+	O+A-	O-A+	O-A-	O+A+	O+A-	O-A+	O-A-
<i>NES</i>	↓ 0.80	↓ 0.74	↑ 1.08	↑ 1.38	↑ 1.52	↑ 2.58	↓ 0.85	↑ 1.98
<i>FGFR1</i>	↓ 0.64	↓ 0.77	↓ 0.10	↓ 0.65	↑ 1.11	↓ 0.92	↓ 0.45	↓ 0.91
<i>KITLG</i>	↓ 0.83	↓ 0.33	↓ 0.89	↓ 0.66	↑ 1.16	↓ 0.60	↑ 1.32	↑ 1.46
<i>TGFBI</i>	↑ 1.28	↑ 1.20	↓ 0.92	↑ 1.10	↑ 1.19	↑ 1.40	↑ 1.04	↑ 1.63
<i>ANGP1</i>	↓ 0.90	↓ 0.30	↑ 2.15	↓ 0.46	↓ 0.76	↓ 0.45	↓ 0.61	↓ 0.76
<i>VCAM1</i>	↓ 0.32	↓ 0.11	↑ 1.68	↑ 3.34	↓ 0.10	↓ 0.14	↓ 0.12	↓ 0.97
<i>IL1b</i>	↑ 1.13	↑ 29.56	↓ 0.17	↓ 0.24	↓ 0.36	↑ 2.17	↓ 0.02	↓ 0.21

Шихбабаева Д. И.¹, Виноградова О. Ю.², Панкрашкина М. М.¹, Черников М. В.¹, Неверова А. Л.¹, Кочкарева Ю. Б.¹, Новицкая Н. В.¹, Аршанская Е. Г.¹, Муха Л. А.¹, Иванова В. Л.¹, Птушкин В. В.³

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ПО ДАННЫМ ДОЛГОСРОЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

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

Введение. В настоящее время, несмотря на большой арсенал ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), вопрос резистентности при ХМЛ сохраняет актуальность. С каждым последующим ИТК, вероятность достижения оптимального ответа, снижается. Оценка долгосрочной эффективности ИТК 2го поколения (ИТК-2), позволяет в настоящее время подходить к вопросу выбора ИТК более аргументированно.

В Московском городском гематологическом центре Боткинской больницы накопился длительный опыт использования ИТК-2 в лечении ХМЛ.

Цель работы. Оценка достижения и сохранения разного уровня ответа при применении ИТК-2 у пациентов с ХМЛ в хронической фазе (ХФ) во 2-й и 3–4-й линиях терапии (ЛТ) в г. Москве.

Материалы и методы. В анализ включены пациенты с ХМЛ, получавшие терапию ИТК-2 (дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб): во 2-й ЛТ — 478 пациентов и в 3–4-й ЛТ — 198 пациентов. Характеристика пациентов представлена в табл. Оценивалось достижение гематологического (ПГО), цитогенетического (ПЦО), большого (МО 3,0 log) и глубокого (МО 4,5 log) молекулярного ответа, общей выживаемости (ОВ)

Результаты и обсуждение. В общей когорте пациентов, получавших терапию ИТК-2 во 2-й линии терапии, были достигнуты и сохранены ответы: ПГО — 341 (71%), ПЦО — 288 (60%), МО 3,0 — 235 (49%), МО 4,5 — 137 (29%). В общей группе пациентов, получавших терапию ИТК-2 в 3–4-й линии терапии, были достигнуты и сохранены ответы: ПГО — 132 (67%), ПЦО — 89 (45%), МО 3,0 — 67 (34%), МО 4,5 — 28 (14%). В группе больных, получавших дазатиниб в качестве 2ЛТ, удалось достигнуть долгосрочного ответа: ПГО — 139 (78%), ПЦО — 112 (63%), МО 3,0 — 91 (51%), МО 4,5 — 50 (28%). 10-летняя общая выживаемость в данной группе составила 90%.

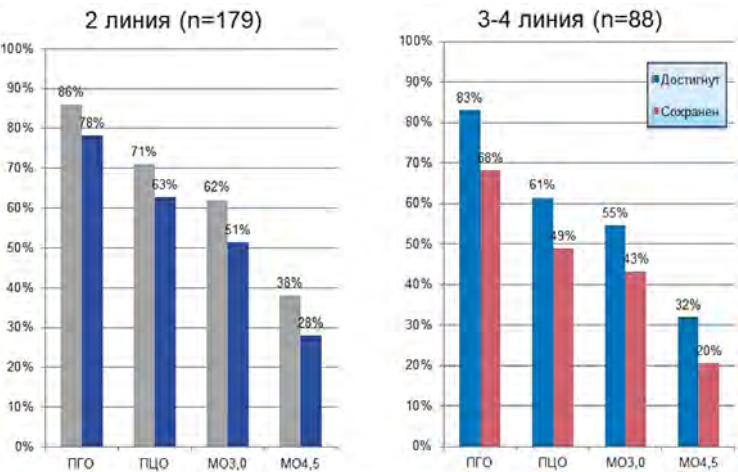


Рисунок 1. Частота достижения и сохранения ответа на терапии Дазатинибом

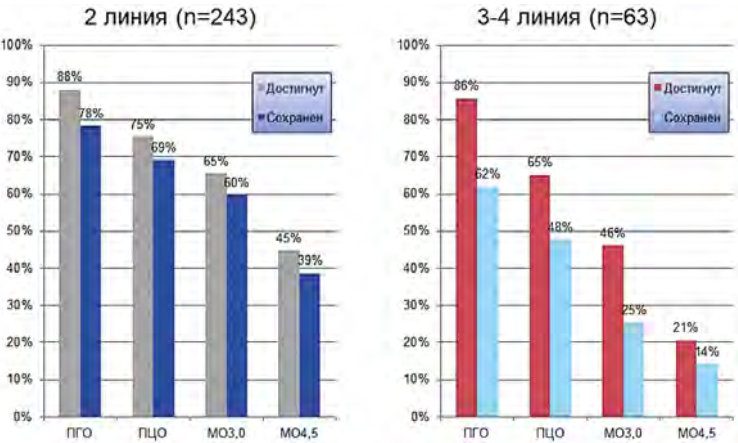


Рисунок 2. Частота достижения и сохранения ответа при терапии Нилотинибом

В группе применения дазатиниба в качестве 3–4 ЛТ удалось достигнуть и сохранить ответ: ПГО — 60 (68%); ПЦО — 43 (49%); МО 3,0 — 23 (26%), МО 4,5 — 17 (20%); 10-летняя общая выживаемость составила 78% (рис. 1). Среди пациентов, получавших нилотиниб в качестве 2ЛТ, был достигнут и сохранен ответ: ПГО — 189 (78%); ПЦО — 168 (69%); МО 3,0 — 145 (60%), МО 4,5 — 95 (39%). 10-летняя общая выживаемость в данной группе составила 88%. В группе применения нилотиниба в качестве 3–4 ЛТ частота достигнутых и сохраненных ответов составила: ПГО — 39 (62%); ПЦО — 30 (48%); МО 3,0 — 16 (25%); МО 4,5 — 9 (14%); 10-летняя общая выживаемость составила 68% (рис. 2). В группе пациентов, получавших бозутиниб во 2-й линии терапии, частота достигнутых и сохраненных ответов составила: ПГО — 36 (64%); ПЦО — 29 (52%); МО 3,0 — 18 (32%); МО 4,5 — 4 (7%); 3-летняя общая выживаемость составила 76%. В группе применения бозутиниба в качестве 3–4 ЛТ частота достигнутых и сохраненных ответов составила: ПГО — 69 (65%); ПЦО — 41 (39%); МО 3,0 — 30 (28%); МО 4,5 — 10 (9%). 3-летняя общая выживаемость в данной группе составила 70% (рис. 3).

Заключение. Возможность своевременного применения ИТК-2 в качестве 2, 3, 4-й линии терапии позволяет достигнуть высоко-го стабильного ответа на терапию и улучшения показателей общей выживаемости пациентов в ХФ ХМЛ. Однако сохраняющаяся доля резистентных пациентов свидетельствует о необходимости новых подходов лечения.

Таблица. Характеристика пациентов

Показатель	Все (n=478)
Мужчины, n (%) / Женщины, n (%)	208 (44%) / 270 (56%)
Возраст установления диагноза, лет	49 (11-88)
Возраст начала терапии, лет	53 (16-89)
Стаж заболевания до начала терапии, мес	19 (1-241)
Длительность терапии, мес	32 (1-195)
Ранее проводившаяся терапия ИТК, n (%)	
Иматиниб	470 (98%)
Нилотиниб	4 (1%)
Дазатиниб	4 (1%)
Причины начала терапии, n (%)	
Резистентность к предшествующим ИТК	423 (88%)
СНЯ на предшествующих ИТК	55 (12%)

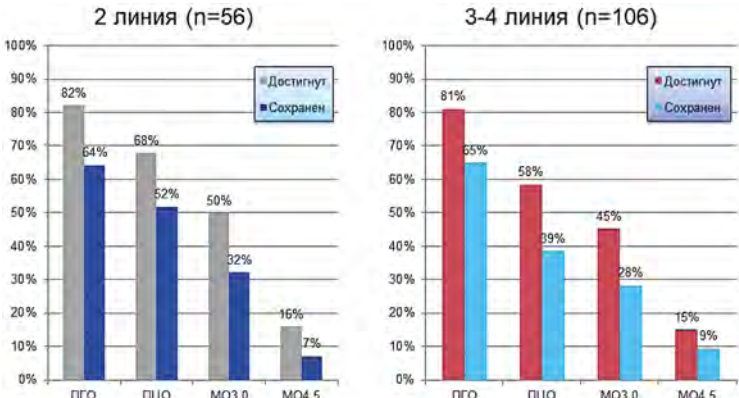


Рисунок 3. Частота достижения / сохранения ответа у пациентов ХМЛ в ХФ при терапии Бозутинибом

Шихбабаева Д. И.¹, Виноградова О. Ю.², Панкрашкина М. М.¹, Неверова А. Л.¹, Черников М. В.¹, Деткина Е. О.¹, Кобзев Ю. Н.¹, Малахов С. Г.¹, Птушкин В. В.³

РЕЗУЛЬТАТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРОДВИНУТЫХ ФОРМ СИСТЕМНОГО МАСТОЦИТОЗА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации; ³ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, гематологии и лучевой терапии

Введение. Продвинутое варианты системного мастоцитоза (агрессивный системный мастоцитоз, системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическим новообразованием и тучноклеточный лейкоз) в отличие от индолентных форм, характеризуются более агрессивным течением и сниженной общей выживаемостью. Кроме того, эти варианты отличаются большей потребностью в таргетной терапии.

Цель работы. Оценка эффективности и безопасности мидостаурина у пациентов с продвинутой вариантами системного мастоцитоза (СМ) в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В анализ включено 13 пациентов (7 (54%) мужчин и 6 (46%) женщин), получавших терапию мидостаурином по поводу системного мастоцитоза (агрессивный системный мастоцитоз — 9 (69%), системный мастоцитоз, ассоциированный

с гематологическим новообразованием, — 4 (31%). У 3 пациентов СМ был ассоциирован с хроническим миеломоноцитарным лейкозом, у 1 пациента — с первичным миелофиброзом. Мутация SKITD816V была выявлена у 10 пациентов (77%), не выявлена у 3 (23%). Распределение В- и С-признаков представлено в таблице 1. Медиана возраста пациентов при верификации диагноза составила 73 (61–87) мес., медиана возраста при назначении мидостаурина составила 74 (61–88) года. Согласно прогностической шкале IPSP для распространенных форм мастоцитоза на основе клинических переменных, пациенты отнесены к следующим группам: СМ1 — 1 пациент (8%), СМ2 — 3 (23%), СМ3 — 8 (61%), СМ4 — 1 (8%).

Результаты и обсуждение. Медиана продолжительности терапии мидостаурином в исследуемой группе составила 6 (2–26) мес. В результате терапии у 10 (77%) пациентов достигнуто клиническое улучшение, у 3 (23%) больных стабилизация состояния. К моменту проведения анализа данных продолжали терапию 10 пациентов, прекратили 3 пациента в связи со смертью, не связанной с прогрессией заболевания. У всех пациентов с наличием асцита до начала терапии, в процессе лечения мидостаурином отмечена позитивная динамика. У 3 больных, достигших 7 мес. терапии, наблюдался полный регресс асцита. При терапии мидостаурином нежелательные явления (НЯ) 1–2-й степени были отмечены со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота у 5 пациентов (38%), рвота — у 2 (15%), диарея — у 6 (46%). Также наблюдали гематологическую токсичность 1–2-й

степени: анемия — у 6 (46%) больных, тромбоцитопения — у 5 (38%) пациентов. Медиана общей выживаемости в группе не достигнута. Общая 2-летняя выживаемость составила 75%.

Заключение. Результаты настоящего исследования подтверждают потенциальную эффективность и безопасность применения мидостаурина у пациентов с агрессивным системным мастоцитозом и системным мастоцитозом, ассоциированным с гематологическими новообразованиями.

Таблица. Распределение пациентов в соответствии с наличием В- и С-признаков

Признаки	n (%)
В-признаки	
увеличение концентрации триптазы более 200 нг/мл	8 (62%)
Признаки дисплазии / миелолипролиферации со стороны ростков, не относящихся к тучным клеткам, но недостаточные для постановки диагноза АГН	3 (23%)
Пальпируемая гепатомегалия, спленомегалия или лимфаденопатия без нарушения функции органов	10 (77%)
С-признаки	
Цитопении	
Гепатомегалия в сочетании с нарушением функции, асцитом и/или портальной гипертензией	9 (69%)
Пальпируемая спленомегалия с гиперспленизмом	1 (8%)
Литические очаги и (или) патологические переломы	9 (69%)
Синдром мальабсорбции с гипоальбуминемией в сочетании с потерей веса	8 (62%)

Штыркова С. В., Фидарова З. Т., Чабая Ю. А., Куликов С. М., Данишян К. И., Троицкая В. В.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИАНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Химиотерапия (ХТ) острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), предполагает интенсивное цитостатическое воздействие циклического характера с периодами гранулоцитопении и сопряжена с высокой вероятностью развития инфекционных осложнений. Частота развития периаанальной инфекции (ПИ) при ОМЛ выше, чем при других гемобластозах и составляет 8–11%.

Цель работы. Изучить особенности развития ПИ у пациентов с ОМЛ.

Материалы и методы. Проанализировано 158 эпизодов ПИ у 132 больных гемобластозами, находившихся на лечении в НМИЦ гематологии Минздрава России с 2016 по 2020 г: мужчин — 64; женщин — 68, медиана возраста 40 лет (18–77). Проведено сравнение клинических характеристик эпизодов ПИ у пациентов с ОМЛ и другими гемобластозами.

Результаты и обсуждение. ОМЛ был основным заболеванием у 55 (41,7%) пациентов, у которых было зарегистрировано 70 (44,3%) эпизодов ПИ. В 69% случаев ПИ развилась в ремиссии ОМЛ, что значительно чаще, чем при других вариантах гемобластозов (47%) ($p=0,0057$). Эпизоды ПИ возникли в период проведения программ ХТ в 95% случаев, чаще на этапе консолидации ремиссии 40%. Гранулоцитопения при ПИ у пациентов с ОМЛ регистрировалась в 90% эпизодов, в то время как при всех остальных диагнозах в 62% ($p<0,0001$). Медиана длительности гранулоцитопении составила 37 (3–79) дней. Эпизоды ПИ при ОМЛ чаще, чем при других гемобластозах сопровождались фебрильной лихорадкой (74% против 58%, $p=0,04$). ПИ у пациентов с ОМЛ в 57% случаев сочеталась с другими инфекционными осложнениями, среди которых инфекции кровотока составили 24%, пневмонии 21%, мукозиты 3–4-й степени 20%, поражение вирусами HHV6, CMV 16%, энтеропатия 7%. Основными источниками инфицирования («входными воротами» ПИ) были анальные трещины (55,7%) и язвы кожи периаанальной области (18,6%). Среди клинических форм воспаления преобладали инфильтраты (65,7%). Абсцессы и некрозы были выявлены в 12,9 и 21,4% случаев соответственно. ПИ регрессировала в 81,4% случаев при проведении антибактериальной терапии, средняя продолжительность которой составила 16 (1–67) дней. Только в 8 эпизодах ПИ (11,4%) потребовались срочные операции. Риск развития рецидива ПИ у больных ОМЛ был достоверно значительно выше (ОР 2,94; 95%ДИ 1,14–7,62; $p<0,0320$). Вероятность

развития рецидива ПИ у пациентов с ОМЛ составила 24,3% к 360 дню и была значимо выше ($p=0,043$) по сравнению с вероятностью рецидива в группе пациентов с другими вариантами гемобластозов (10,6%). Наибольшая вероятность развития рецидива ПИ отмечена при развитии первичного эпизода ПИ у пациентов без ремиссии ОМЛ. Вероятность развития повторных эпизодов у этих больных составляет 52,6% (ОР 6,94; 95%ДИ 2,93–16,66; $p<0,0001$) (рис.).

Заключение. Частота развития ПИ в ремиссии значительно выше у больных ОМЛ, чем при других вариантах гемобластозов и коррелирует с интенсивностью цитостатического воздействия. Течение ПИ при ОМЛ отличается более частое чем при других гемобластозах сочетание с гранулоцитопенией, лихорадкой и другими инфекционными осложнениями. Вероятность развития рецидивов ПИ у этой категории пациентов является максимальной и составляет 52,6%.

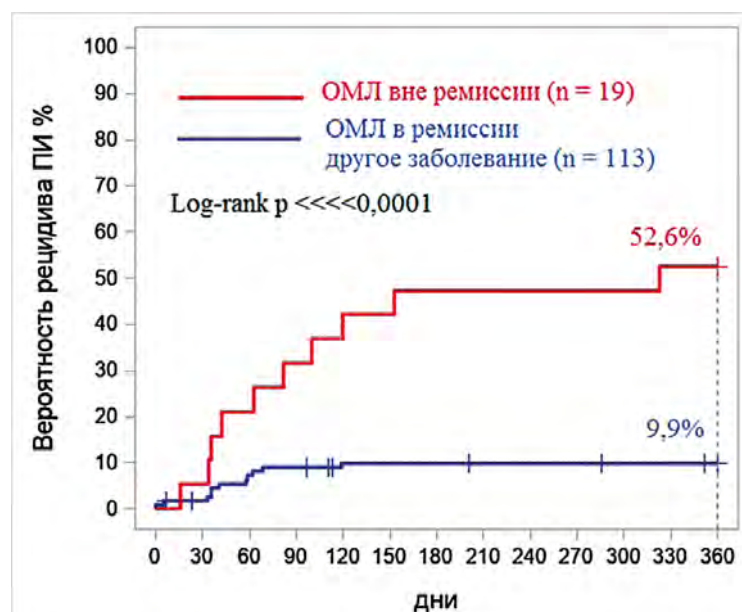


Рис.

Щемелева Е. Ю., Саломашкина В. В., Селиванова Д. С., Цветаева Н. В., Меликян А. Л., Сури́н В. Л.

АКТИВНОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ БЕТА-ТАЛАССЕМИИ ЗА ПРЕДЕЛЫ ТАЛАССЕМИЧЕСКОГО ПОЯСА: ИССЛЕДОВАНИЕ РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Бета-талассемия — моногенное наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежат нарушения гена бета-глобина (HBB). Бетаталассемия традиционно ассоциируется со странами талассемического пояса. Тем не менее, по мере усиления глобальной миграции мутации, вызывающие бетаталассемию, распространяются далеко от места своего происхождения. Практически вся территория России лежит за пределами талассемического пояса, кроме Северо-Кавказского федерального округа.

Цель работы. Целью нашей работы было изучение спектров мутаций, вызывающих бетаталассемию среди резидентной субпопуляции и иммигрантов в Москве — мегаполисе, расположенном вдали от талассемического пояса.

Материалы и методы. Мы проанализировали мутации в гене HBB и происхождение 676 неродственных пациентов из Москвы.

Результаты и обсуждение. Пациенты, включенные в это исследование, были выходцами из 22 стран. Только 30% пациентов были выходцами из неталассемической части России; регионом происхождения большинства пациентов был Кавказ (Азербайджан, Армения, Грузия и Северо-Кавказский федеральный округ России), выходцы из которого составили 47,9% пациентов. Иммигранты из других стран составляли лишь 4,2%. У 18,2% пациентов происхождение не было установлено. Россия имеет один из самых широких спектров вариантов, вызывающих талассемию: 46 мутаций. Лишь небольшая часть выявленных мутаций, вероятно, возникла в резидентной субпопуляции. К ним мы относим 6 мутаций, отмеченных только в резидентной субпопуляции (рис. 1а). Эти мутации занимают незначительную часть не только в общей, но и в резидентной популяции, где их доля составляет только 6% от всех найденных мутантных аллелей гена HBB. Еще 24% нарушений в резидентной популяции приходится на 5 мутаций, активно поступающих в Москву с миграционным потоком из Кавказа (рис. 1в). Подавляющее же большинство (70%) приходится на 12 мутаций, которые проникли в резидентную популяцию Москвы не только и не столько благодаря современным миграционным потокам. В резидентной популяции эти мутации относительно более распространены, чем среди мигрантов (рис. 1б), а центры их возникновения и распространения лежат за пределами Кавказа.

Закключение. Основным современным источником иммиграции, переносящей бета-талассемию в Москву, является Кавказ. Мы также нашли следы древних миграционных потоков, не связанные с Кавказом. Наши данные показывают, что мутации, вызывающие бета-талассемию, не только активно распространяются за пределами пояса талассемии, но также ассимилируются резидентным населением этих регионов. Таким образом, отношение к талассемии как к заболеванию, свойственному только определенным этническим группам, становится ловушкой, которая может усложнить диагностику в странах, не принадлежащих к талассемическому поясу.

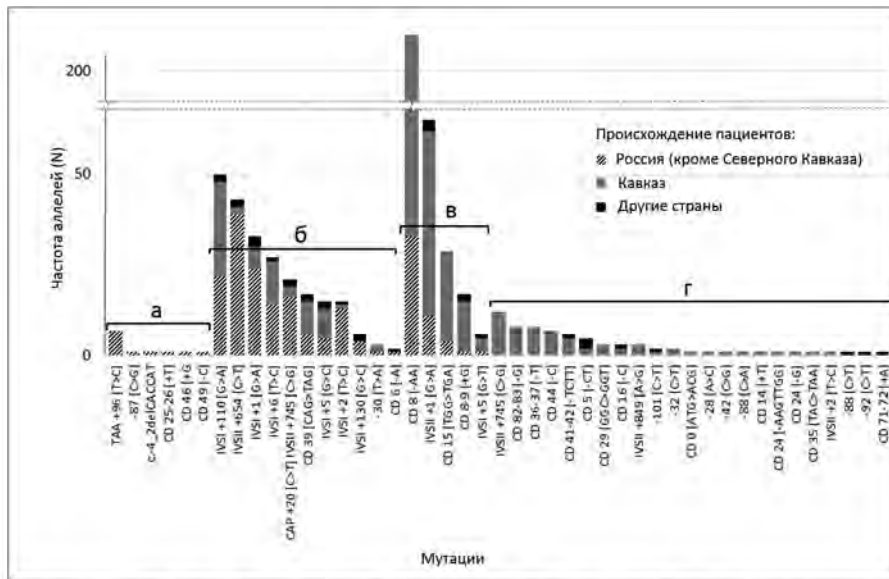


Рисунок 1. Частота найденных мутаций у пациентов с установленным происхождением. а) мутации, уникальные для резидентной субпопуляции; б) мутации, более распространённые среди резидентной субпопуляции, чем у иммигрантов; в) мутации, более распространённые среди мигрантов, чем среди резидентов; г) мутации, уникальные для иммигрантов.

Яковлева Е. В., Пшеничникова О. С., Сури́н В. Л., Сац Н. В., Орел Е. Б., Суренков А. А., Зозуля Н. И.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫМ СОЧЕТАННЫМ ДЕФИЦИТОМ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ V И VIII

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Наследственный сочетанный дефицит факторов свертывания крови V (FV) и VIII (FVIII) является редкой наследственной коагулопатией с особым этиопатогенезом. Дефицит FV и FVIII обусловлен мутациями в генах *LMAN1* или *MCFD2*, что приводит к синтезу дефектных белков, осуществляющих внутриклеточный транспорт FV и FVIII. Вследствие нарушается экскреция этих факторов свертывания в циркулирующую кровь. Ввиду редкости заболевания и ограниченности публикаций по данной нозологии в Российской Федерации диагноз устанавливается несвоевременно.

Цель работы. Представить общую характеристику и проанализировать клинические и лабораторные данные больных наследственным сочетанным дефицитом FV и FVIII.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ. Группу исследования составили 6 больных наследственным сочетанным дефицитом FV и FVIII, состоящие под наблюдением

в клинко-диагностическом отделении гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты и обсуждение. Средний возраст больных при первом обращении в «НМИЦ гематологии» составил 41 год (21–61 год). Все пациенты — женщины, из них 2 родные сестры татарской национальности, 2 — этнические чуваша. До обращения в НМИЦ гематологии больные наблюдались с различными диагнозами: болезнь Виллебранда, гемофилия А, неуточненная коагулопатия. У всех больных геморрагический синдром дебютировал в детском возрасте. Клиническая картина больных представлена носовыми кровотечениями (50%), десневой кровоточивостью (67%), экхимозами (83%), разрывом овариальных кист (67%), желудочно-кишечным кровотечением (17%). Постоперационные кровотечения состоялись у 2 из 6 больных, патологическое кровотечение после экстракции зубов отмечены у 5 из 6 больных. Гинекологический анамнез всех женщин отягощен меноррагиями, у единственной

рожавшей женщины акушерский анамнез осложнен массивным послеродовым кровотечением, развитием гематомы промежности. Согласно лабораторным данным, среднее значение АЧТВ в данной группе больных составило 94 сек; МНО — 1,81; активности FV — 7,5%; активности FVIII — 13%. Генетический анализ выполнен 4 из 6 больных. У сестер — татар обнаружена гомозиготная полномасштабная делеция гена *MCFD2*, у третьей пациентки обнаружена гомозиготная делеция с.1464_1468del (p.Gln488Hisfs*10) гена

LMAN1. У четвертой больной выявлены компаунд-гетерозиготные мутации: делеция с.1464_1468del (p.Gln488Hisfs*10) и нонсенс-мутация с.904A>T (p.Lys302Ter) в гене *LMAN1*.

Заключение. Клинические проявления наследственного сочетанного дефицита FV и FVIII схожи с таковыми при болезни Виллебранда. Лабораторные исследования активности FV и FVIII и молекулярный анализ доступны не во всех регионах России, в связи с чем диагностика этого заболевания является запоздалой.

Яфощкина Т. Ю., Левин П. А., Жарков П. А.

ОТСРОЧЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ

НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Введение. Одним из осложнений ТГВ является посттромботический синдром (ПТС), который может возникнуть после ТГВ верхней или нижней конечности. Основные симптомы ПТС включают отек, боль, варикозное расширение вен, в тяжелых случаях — язвы. С учетом того, что в случае развития ПТС после ТГВ, дети будут страдать от различных физических и социальных последствий в течение многих десятилетий проблемы своевременного выявления и профилактики ПТС являются очень важной задачей.

Цель работы. Оценить частоту, тяжесть и клинические особенности течения посттромботического синдрома у детей.

Материалы и методы. В рамках данной работы была проанализирована база данных НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева за период с 2013 по 2023 год. Были отобраны пациенты с объективно подтвержденным тромбозом глубоких вен (ТГВ) в возрасте от рождения до 18 лет. Для каждого пациента оценивались следующие клинические характеристики: пол, возраст, данные об основном заболевании и сопутствующей патологии, наличие ЦВК, возраст на момент тромбоза, локализация тромбоза, наличие тромбофилии, клиническая картина: (симптоматический/асимптоматический) степень реканализации, тип проводимой терапии. Далее был проведен анализ за наличия и выраженности ПТС у пациентов с перенесенным ТГВ на основании данных рутинных плановых осмотров в ходе которых оценивается тяжесть клинических проявлений с использованием стандартизованных шкал (русифицированный вариант опросника Manco—Jonson instrument (MJ) и Modified Villalta scale (MVS), the Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (CAPTSure). Оценка выраженности ПТС проводилась не менее чем через 6 месяцев

от момента тромбоза. Для оценки статистической значимости различий между группами был использован критерий хи-квадрат.

Результаты и обсуждение. В исследование включили 47 пациентов с симптоматическим ТГВ из них 17 человек с ЦВК-ТГВ и 30 человек с не ЦВК-ТГВ. Выявлено, что пациенты с ЦВК-ТГВ были моложе на момент первого эпизода тромбоза (медиана возраста 4,1 (разброс 0–17) против 15,5 (разброс 3–17), $p<0,001$); период наблюдения за пациентами с ЦВК-ТГВ был дольше (медиана 5 лет (разброс 0,5–15) против 1 года (разброс 0,5–7,5), $p=0,001$); реканализация через 3 месяца от момента ТГВ была хуже в группе ЦВК-ТГВ (50% пациентов против 93% пациентов, $p=0,002$). Общая частота ПТС в настоящем исследовании была — 87% по шкале MVS/MJ и 68% по шкале CAPTSure. Частота ПТС в обеих группах была сопоставима (13 (76%) пациентов с ПТС в группе ЦВК-ТГВ против 28 (93%) пациентов в группе не ЦВК-ТГВ, $p=0,2$). Отмечалась тенденция, что у пациентов с не ЦВК-ТГВ чаще встречался более тяжелый ПТС (23% пациентов со среднетяжелым ПТС в группе ЦВК-ТГВ против 44% пациентов в группе не ЦВК-ТГВ, $p=0,2$), однако различия оказались статистически не значимыми.

Заключение. Между пациентами с ЦВК-ТГВ и не ЦВК-ТГВ не было статистически значимых различий по частоте и тяжести ПТС. Общая частота ПТС у детей с симптоматическим ТГВ в настоящем исследовании была довольно высокой, но большинство пациентов в обеих группах представлены легкой формой. Так как ПТС является отсроченным осложнением, необходимо оценить динамику развития симптомов и тяжесть хронической венозной недостаточности в дальнейшем.

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

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

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

НИИ ДОГиТ имени Р.М. Горбачевой

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

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

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

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

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

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

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

* Для известных.

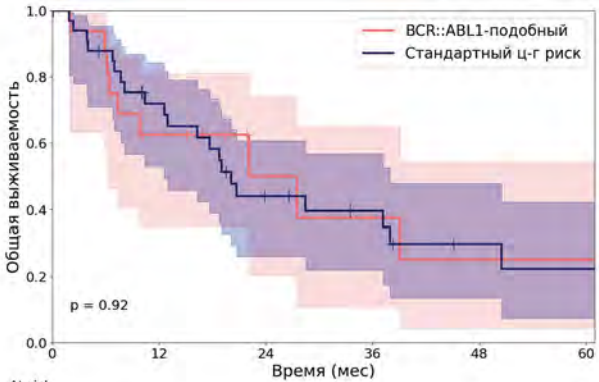


Рис. 1а

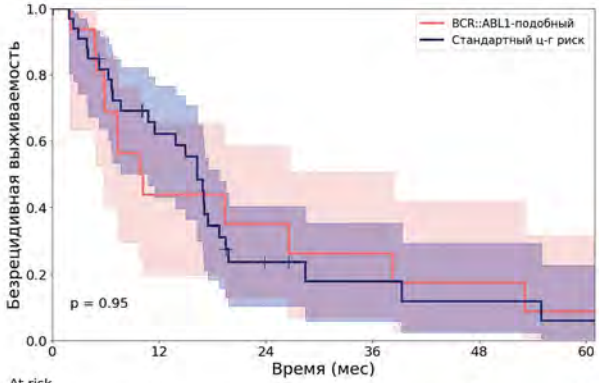


Рис. 1б

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Лиоплазма® в условиях ЧС позволила быстро эвакуировать стабилизированных реципиентов. Результаты сравнительного анализа показали, что по параметрам качества, эффективности и безопасности применения Лиоплазма® не уступает СЗП. Удельная стоимость 1 г Лиоплазма® составила 1000 руб., зарубежных аналогов 6000–9000 руб.

Болотин С. Г.¹, Приступа А. С.¹, Мартышева Н. В.¹, Соловьева А. В.²

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ГБУ РО «Областная клиническая больница», г. Рязань, ²ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Введение. Множественная миелома (ММ) — онкогематологическое заболевание, субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Представляет интерес изучение эпидемиологической картины ММ в Рязанском регионе в свете неблагоприятного эпидемиологического прогноза по онкопатологии в РФ, а также в мире в целом.

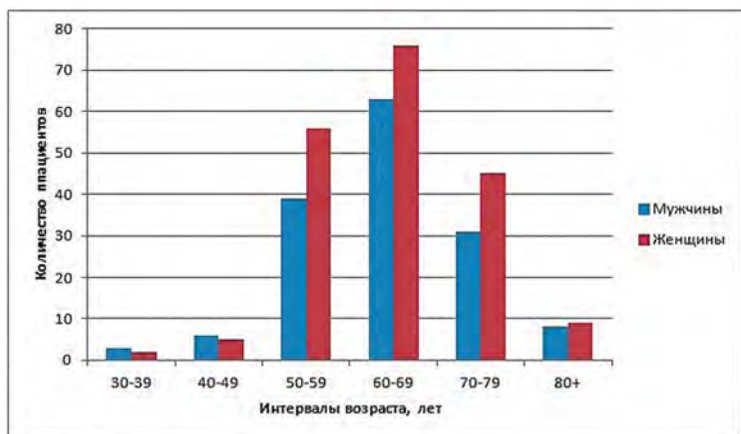


Рисунок 1. Заболеваемость множественной миеломой мужчин и женщин в различных возрастных когортах

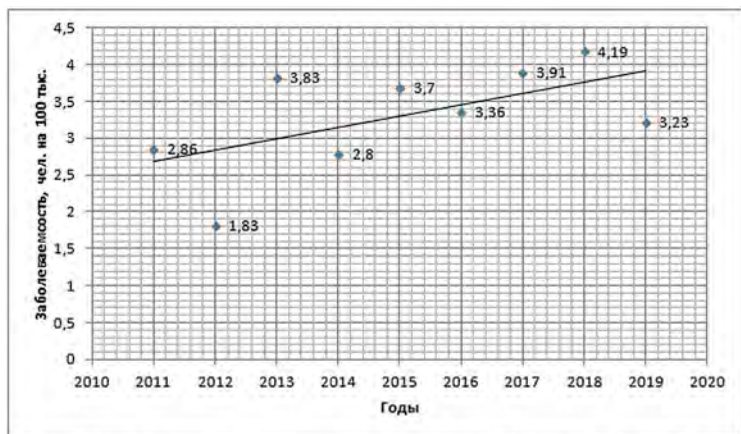


Рисунок 2. Регистрируемая заболеваемость множественной миеломой в Рязанской области с 2011 по 2019 гг.

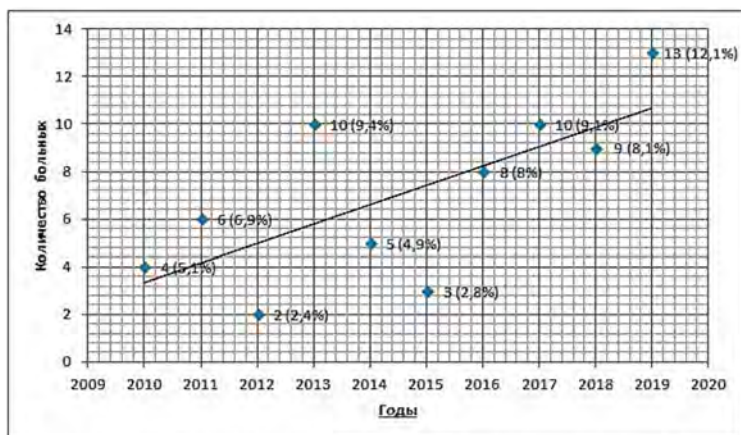


Рисунок 4. Динамика показателя госпитальной летальности больных множественной миеломой в Рязанской области с 2010 по 2019 г. В скобках указан процент от общего числа больных с ММ

Заключение. Производство Лиоплазма® исключает использование открытых стеклянных флаконов, «чистых» помещений и асептического оборудования. Лиоплазма® клинически эффективна и удобна для использования в условиях ЧС. Ее применение более экономически целесообразно по сравнению с зарубежными аналогами.

Цель работы. Анализ эпидемиологических показателей симптоматической множественной миеломы за 10 лет (2010–2019 гг.) в Рязанской области.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 343 медицинских карт пациентов с симптоматической множественной миеломой, проходивших стационарное лечение с 2010 по 2019 год. Рассчитаны показатели заболеваемости, распространенности, госпитальной летальности и общей выживаемости. Данные представлены в виде средней арифметической, медианы (Me), стандартного отклонения (m), доверительного интервала (ДИ). Использован критерий Шапиро — Уилка ($p < 0,05$), критерий Стьюдента, метод Каплана — Мейера. Статистическая обработка проведена с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение. Из 343 пациентов мужчин — 146 (43%), женщин — 197 (57%). Наибольшее число впервые выявленных пациентов на 100 000 населения приходится на 2018 год (4,19), наименьшее — на 2012 год (1,83). Медиана возраста составила 64 года, мужчины — 64,2, женщины — 63,8. Средний возраст пациентов при диагностике ММ 63,6 лет (95%ДИ 62,4–64,7), что согласуется с общероссийскими данными. Рисунок 1 демонстрирует наибольшее количество пациентов пожилого и старческого возраста (60–89 лет). Пик заболевших — в интервале 60–69 лет. В возрасте 50 и более лет преобладают женщины. Показатели заболеваемости представлены на рис. 2. Количество случаев впервые выявленной

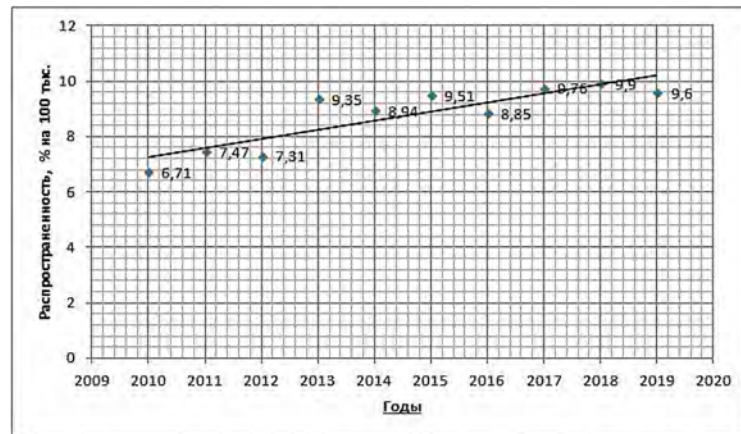
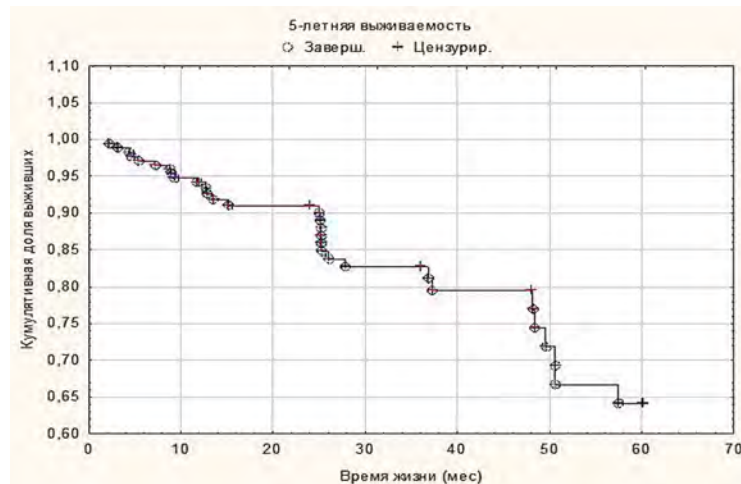


Рисунок 3. Показатель распространенности множественной миеломы в Рязанской области с 2010 по 2019 г.



ММ за период с 2011 ($n=33$) по 2019 г. ($n=43$) возросло на 30,3%, а сам показатель демонстрирует увеличение на 12,9%. Заболеваемость ММ составила 3,3 случая на 100 000 населения (95%ДИ 2,7–3,8). Показатель распространенности ММ (рисунок 3) возрос в 1,43 раза. Пик отмечен в 2018 году (9,9). Распространенность заболевания среди женщин статистически значимо выше, чем среди мужчин (9,7 и 7,4 случая на 100 000 женского и мужского населения соответственно) ($p=0,002$). Распространенность ММ составила 8,7 на 100 000 населения (95%ДИ 7,9–9,5). Госпитальная смертность больных ММ (рисунок 4) увеличилась с 5% в 2010 г. до 12% в 2019 г. наряду с ростом количества госпитализаций с 337 случаев до 394. Показатель госпитальной летальности составил 7,1 (95%ДИ 5,4–7),

среди женщин — 6,2 (95%ДИ 4,1–8,2), среди мужчин — 8 (95%ДИ 5,1–10,8). Общая 5-летняя выживаемость пациентов, включенных в анализ в 2011–2015 гг., составила 64%.

Закключение. Заболеваемость составляет 3,3 случая на 100 000 населения (95%ДИ 2,7–3,8). За последние 10 лет отмечается рост заболеваемости. Распространенность — 8,7 на 100 000 населения (95%ДИ 7,9–9,5). Показатель продемонстрировал увеличение в 1,43 раза за 10 лет. Среди женщин заболевание встречается чаще, чем среди мужчин ($p=0,002$). Увеличение госпитальной летальности, на наш взгляд, связано с существенным повышением приверженности пациентов к терапии, в том числе и в терминальных стадиях заболевания. Общая 5-летняя выживаемость составила 64%.

Валиев Т. Т.¹, Шервашидзе М. А.², Батманова Н. А.², Осипова И. В.³, Бурлуцкая Т. И.⁴, Осмульская Н. С.⁵, Попова Н. А.⁶,
Сабанцев С. Л.⁷, Юлдашева С. А.⁸, Киргизов К. И.², Варфоломеева С. Р.²

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ²НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, ³ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г.Казань, ⁴ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», 308036, Белгород, ⁵БУЗОО «Областная детская клиническая больница», г. Омск, ⁶БУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, ⁷ГБУ РМЭ «ИДГБ им. Л.И. Соколовой», г. Йошкар-Ола, ⁸Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк

Введение. Современные протоколы лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей являются высокоэффективными и позволяют достичь многолетней общей выживаемости у 90% пациентов. В связи с этим, предпринимаются попытки лечения подростков и молодых взрослых по данным протоколам, но подобный опыт в России весьма ограничен.

Цель работы. Представить результаты терапии детей, подростков и молодых взрослых с ОЛЛ по протоколу ALL-IC BFM 2002 в рамках мультицентрового исследования.

Материалы и методы. С 01.05.2003 по 01.10.2023 было включено 745 пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛЛ в возрасте от 1 года до 21 лет (средний возраст 8,6), получивших лечение по программе ALL-IC BFM 2002. Соотношение по полу (м:ж) составило 1:1. В-линейный ОЛЛ был диагностирован у 654 (87,8%) пациентов, Т-линейный ОЛЛ — у 91 (12,2%). Стратификация по группам риска проводилась согласно критериям протокола. Средний срок наблюдения — 10 лет.

Результаты и обсуждение. По группам риска больных ОЛЛ распределялись следующим образом: в группу стандартного риска вошли 566 пациентов (76,0%), среднего — 141 пациент (18,9%), в группу высокого риска — 38 пациентов (5,1%). Первая контрольная точка оценки эффективности проводимого лечения — ответ на 8 день терапии преднизолоном. У большинства пациентов из группы стандартного и среднего риска отмечался хороший ответ на преднизолон, 531(95%) и 135(95,7%) соответственно, тогда как в группе высокого риска только у 27(71,1%) больных произошла элиминация бластных клеток из периферической крови. Вторая контрольная точка — ответ

по костному мозгу на 15 день лечения. В группе высокого риска ответ М1 (менее 5% бластов в костном мозге) получен у 25 (65,8%) пациентов, М2 (5–25%) — у 1 (2,6%) больного и у 12 (31,6%) — ответ М3 (более 25% бластов). В группе стандартного риска большинство (492 (95,2%) пациента) были с ответом М1, 27 (5,1%) — М2 и всего 13 (2,4%) — с М3. Для группы среднего риска: М1 — 125 (88,7%), М2 — 8 (5,7%) и М3 — 8 (5,7%). Третья контрольная точка программного лечения — ответ по костному мозгу на 33 день. Отмечено, что 6 (19,4%) пациентов группы высокого риска не достигли ремиссии, все эти пациенты в дальнейшем рецидивировали. У 2 (0,4%) пациентов из группы стандартного и 1 (0,9%) пациента из группы среднего риска также не получено ремиссии к 33-му дню терапии (в дальнейшем развился рецидив). При оценке 10-летней выживаемости пациентов были получены следующие результаты. ОВ в группе больных ОЛЛ стандартного риска составила — 81,5 (1,1)%, среднего 93,7 (2,5)% и высокого — 54,7 (16,8)%. БРВ в группе стандартного риска составила 88,6 (1,7)%, в группе среднего риска — 77 (8,8)%, высокого — 34,3 (17,7)%. БСВ была 76,5 (10,3)% для группы стандартного риска, 77 (8,8)% — для среднего и 16,7 (14,4)% — для высокого.

Закключение. Полученные результаты свидетельствуют о возможности достижения 10-летней ОВ при ОЛЛ в 93,7 (2,5) % среди больных (в том числе и молодых взрослых) группы среднего риска. Дальнейшие модификации терапии должны быть направлены на повышение выживаемости в прогностически неблагоприятной группе пациентов (высокого риска), где возможной дополнительной опцией станет включение таргетных препаратов (блинамомаб).

Васильева А. Н., Алешина О. А., Ершов А. А., Обухова Т. Н., Исинова Г. А., Котова Е. С., Лучкина В. К., Ахмерзаева З. Х.,
Паровичникова Е. Н.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕСТРОЕК ГЕНА *BCL11B* У БОЛЬНЫХ С Т-КЛЕТОЧНЫМИ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Ген В-клеточного лейкоза/лимфомы 11В (*BCL11B*) является членом семейства BCL, который играет решающую роль в развитии, пролиферации и дифференцировке Т-клеток. Было описано, что аномалии гена *BCL11B* встречаются у больных с Т-ОЛЛ. Несколько исследовательских групп оценили мутационный статус *BCL11B* у больных с Т-ОЛЛ: транслокации с участием *BCL11B* встречались у 3,6% — 16% больных, причем наиболее часто у больных с ранними иммунофенотипическими вариантами (ИФТ). В консенсусе WHO 2022 в отдельную группу вынесен Т-ОЛЛ из ранних предшественников (ЕТР) с аномалиями *BCL11B*, однако диагностическое значение выявленных перестроек остается неясным.

Цель работы. Охарактеризовать группу пациентов ОЛЛ с ранним Т-клеточным вариантом и перестройками гена *BCL11B/14q32.2* и определить их клиническое значение.

Материалы и методы. В исследование включено 23 пациента с ранними (Т1/Т2) ОЛЛ, которым проведена терапия по протоколу ОЛЛ-2016. Всем выполнено исследование методом FISH с зондом *BCL11B* (14q32.2) и СЦИ. Характеристика пациентов: 15 (65%) мужчины, 8 (35%) женщины, медиана возраста 34 года (19–50); 12 ЕТР и 11 nearЕТР. Медиана Нб составила 101 г/л, лейкоцитов — 17,375 тыс./мкл, тромбоцитов — 61,5 тыс./мкл, ЛДГ — 511,5 ЕД/л. Вовлечение средостения у 14 (61%), ЦНС у 8 (35%). Нормальный кариотип у 5 (22%), аномальный кариотип у 18 (78%): из них комплексный кариотип (КК) с аномалиями TP53 у 3 (16%), КК с аномалиями TP3 и перестройкой MLL у 1 (5%), только КК у 7 (39%), только перестройка MLL у 1 (5%), только аномалии TP3 у 1 (5%), у 5 (27%) — иные некомплексные перестройки.

Результаты и обсуждение. Дополнительный сигнал от локуса гена *BCL11B/14q32.2* (трисомия 14 или дупликация *BCL11B/14q32.2*)

выявлен у 3 (13%) больных с ранним вариантом ТОЛЛ. 2-летняя общая выживаемость статистически не различалась и составила 59% в группе без дупликации BCL11B и 50% в группе с дупликацией BCL11B ($p=0,78$). Все 3 больных с дупликацией BCL11B по данным ИФТ — ЕТР. Первичная рефрактерность в группе с дупликацией BCL11B не зафиксирована, выявлена у 4 (20%) в группе без дупликации BCL11B. Алло-ТГСК в группе с дупликацией BCL11B выполнено 100% больным, без — у 8 (40%). Рецидив заболевания в группе с дупликацией BCL11B зафиксирован у 1 (33%), в группе без — у 9 (47%) пациентов, у 1 больного не удалось достичь ремиссии, у 1 больного констатировано развитие вторичного МДС (табл.).

Заключение. Дополнительный сигнал от локуса гена BCL11B/14q32 встречается у 13% больных с ранним вариантом Т-ОЛЛ и ассоциирован непосредственно с ЕТР. Необходимы результаты дальнейших наблюдений с целью определения долгосрочных прогнозов.

Таблица. Характеристика больных в зависимости от наличия аномалий гена BCL11B

Показатель	BCL11B+	BCL11B-	p
Возраст, лет, медиана	36	33,5	$p=0,588$
Гемоглобин, г/л, медиана	86	103	$p=0,725$
Лейкоциты, тыс/мкл, медиана	9,38	18,56	$p=0,050$
Тромбоциты, тыс/мкл, медиана	32	67	$p=0,986$
ЛДГ, Ед/л	3188	367	$p=0,42$
Поражение средостения, %	1 (33%)	13 (65%)	0,295
Нейролейкемия, %	2 (66%)	6 (30%)	0,214
КК, %	2 (66%)	8 (40%)	0,385
Доля ЕТР, %	3 (100%)	9 (45%)	0,076
Доля алло-ТГСК, %	3 (100%)	8 (40%)	
2-летняя ОВ, %	59%	50%	0,78
Первичная рефрактерность, %	0 (0%)	4 (20%)	0,395
2-летняя БРВ, %	50%	53%	0,89

Васильченкова П. И., Никифорова К. А., Капранов Н. М., Никулина О. Ф., Цветаева Н. В., Суримова В. А., Гальцева И. В., Лукина Е. А.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СОДЕРЖАНИИ CD4+ И CD8+ Т-ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ НЕЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ: СЛУЧАЙНОСТЬ ИЛИ ЗАКОНОМЕРНОСТЬ?

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Термин «Аутоиммунная гемолитическая анемия» (АИГА) объединяет гетерогенную группу клинических форм, общей характеристикой которых является наличие аутоантител к поверхностным антигенам мембран эритроцитов. С учетом предполагаемой важной роли Т-лимфоцитов в патогенезе аутоиммунных заболеваний, можно предположить, что изменения в субпопуляционном составе регуляторных Т-клеток у больных АИГА могут служить дополнительными критериями для выбора тактики лечения и оценки его эффективности.

Цель работы. Изучить количественные показатели основных субпопуляций Т-лимфоцитов у больных АИГА до начала иммуносупрессивной терапии.

Материалы и методы. В исследование включили 27 больных с впервые установленным диагнозом АИГА, из них 11 — с тепловыми антителами, 15 — с холодовыми антителами и 1 больной — со смешанным типом антител. Медиана возраста больных составила 62 года (2279), соотношение мужчин и женщин — 1:2. Медианы основных гематологических показателей больных были следующими: гемоглобин — 87 г/л (58–112), эритроциты — 2,3 млн/мкл (0,4–3,4), ретикулоциты — 197 тыс/мкл (60–586), непрямого билирубин — 40 мкмоль/л (18–108), лактатдегидрогеназа — 449 Е/л (207–960). Контрольную группу составили 30 доноров крови в возрасте от 50 до 60 лет (медиана 56 лет), соотношение мужчин к женщинам — 3:1. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител к Т-хелперам общим (Th:CD3+CD4+), цитотоксическим Т-клеткам (CD3+CD8+), наивным CD3+CD8+ (NV CD8+:CD3+CD8+CD45RA+CCR7-), к Т-регуляторным

клеткам (Treg:CD3+CD4+CD127lowCD25high) и к Treg, несущим иммунофенотип Th 1 типа (TregTh1:CD3+CD4+CD127lowCD25highCCR6-CXCR3-CCR4-CCR10-CXCR5-), Th 2 типа (TregTh2:CD3+CD4+CD127lowCD25highCCR6-CXCR3-CCR4-CCR10-CXCR5-), Th 17 типа (TregTh17:CD3+CD4+CD127lowCD25highCCR6-CXCR3-CCR4-CCR10-CXCR5-), Th 22 типа (TregTh22:CD3+CD4+CD127lowCD25highCCR6-CXCR3-CCR4-CCR10-CXCR5-).

Результаты и обсуждение. У больных АИГА медиана абсолютного количества CD4+ клеток составила 0,59 (0,1–1,26) и значимо не отличается от контрольной группы. При анализе Treg у больных выявили увеличение численности TregTh2, медиана которой составила 0,012 (0,003–0,037), что достоверно выше, чем в контрольной группе ($M=0,006$ (0,0008–0,013), $p=0,0012$) (рис. 1). Количество TregTh1, TregTh17 и TregTh22, а также CD3+CD8+ клеток не отличалось от показателей контрольной группы. Вместе с тем, выявлено повышение содержания NV CD8+, медиана 0,17 (0–0,32), что достоверно превышает показатель контрольной группы — медиана — 0,1 (0,022–0,26), $p=0,0005$ (рис. 2). Феномен повышения содержания NV CD8+ пока трудно интерпретировать и требует дальнейшего изучения.

Заключение. Иммунные механизмы поддержания толерантности тесно связаны с функциональной активностью различных субпопуляций регуляторных Т-клеток. Нарушение баланса в соотношении этих субпопуляций может играть важную роль в патогенезе системных аутоиммунных заболеваний, в том числе АИГА. Выявленные у нелеченных пациентов с АИГА особенности в балансе иммунорегуляторных клеток требуют дальнейшего изучения и клинических сопоставлений.

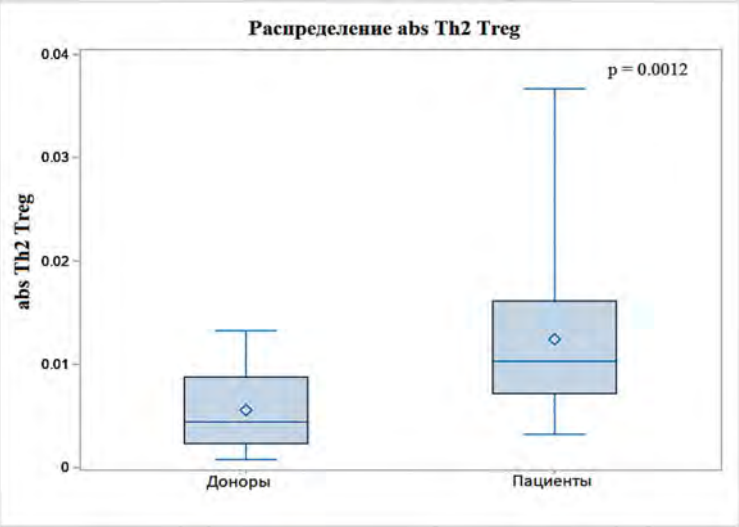


Рис. 1

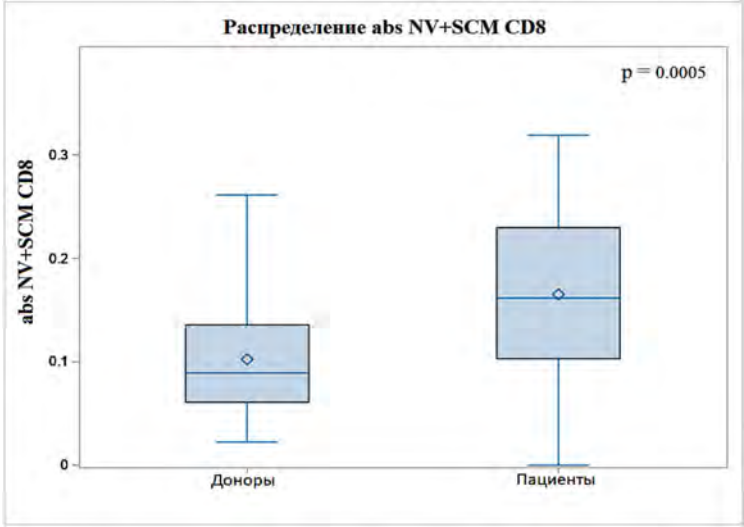


Рис. 2

Витрищак А. А.¹, Владовская М. Д.¹, Цебровская Е. А.², Кулагин А. Д.¹

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЙ «ВРАЧ–ВРАЧ» В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛИНИКИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ (ОПЫТ НИИ ДОГИТ им. Р.М. ГОРБАЧЕВОЙ)

¹ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой, ²ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России

Введение. Телемедицинские консультации (ТМК) «врач–врач» являются актуальным вариантом дистанционного взаимодействия медицинских работников между собой и активно внедряются в Российской Федерации.

Цель работы. Проанализировать активность и эффективность ТМК в клинике гематологического профиля

Материалы и методы. Специалисты НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой с 2018 г. проводят плановые ТМК «врач–врач» по профилям гематология, онкология, детская онкология, детская онкология-гематология на платформе Телемедицинская система дистанционных консультаций федерального и регионального уровней (платформа).

Результаты и обсуждение. В период с 2021 по 2023 год эксперты НИИ провели 1901 ТМК, из них по профилям гематология — 66,9%, онкология — 10,1%, детская онкология — 21,6%, аллергология и иммунология — 0,8%, педиатрия, неврология, нейрохирургия, нефрология — по 0,1%, терапия, пульмонология, детская кардиология — по 0,05%. Запросы на ТМК поступали из всех субъектов РФ, наибольший удельный вес составили запросы из Приволжского (21,5%), Сибирского (18,99%) и Уральского (16,0%) ФО, наименьший — Северо-Кавказского ФО (3,3%). По результатам ТМК 47,8% пациентам было рекомендовано обращение в Федеральные центры, в том числе в НИИ ДОГИТ обратились 14,9% ($n=283$) пациентов. По каналу ОМС, включая лабораторные исследования, получили

услуги 21,9% ($n=62$) пациентов. Госпитализированы в стационар 47,3% ($n=134$) пациентов, из них 44,8% ($n=60$) по каналу ВМП; в дневной стационар — 30,0% ($n=85$), из них по каналу ВМП — 9,4% ($n=8$). По результатам ТМК у 20,1% ($n=57$) пациентов, обратившихся в НИИ, были определены показания к ТГСК и проведена инициация поиска донора, выполнено HLA-типирование в лаборатории НИИ. Врачи НИИ использовали платформу для запроса ТМК в других федеральных центрах ($n=125$) по профилям гематология — 69,6%, детская онкология — 15,2%, детская кардиология — 8,8%, аллергология и иммунология — 3,2%, онкология — 1,6%. Технические и организационные условия осложняли работу специалистов с платформой и возможность анализа результатов использования сервиса ТМК. Запросы по профилям, неспецифичным для НИИ, формирование дублирующих запросов, некорректность оформления паспортной части, вероятно, связаны с недостаточным владением специалистами техническим функционалом платформы и определяется уровнем обучения, финансированием раздела работы специалиста. Рост количества ТМК косвенно отражает процесс распространения цифровизации медицины.

Заключение. ТМК остается доступной и быстрой технологией организации и оказания медицинской помощи. Расширение перечня областей применения, популяризация метода, обучение специалистов позволит рациональнее использовать функциональные и технические возможности технологии

Волкова С. А.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (РРММ) В КРУПНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Введение. Лечение пациентов с РРММ с начала 2020 г стало возможным с применением комбинаций из 3 классов таргетных препаратов одновременно в рамках программ: высокочувствительных нозологий (ВЗН) и обязательного медицинского страхования. Несмотря на очевидные успехи лечения в отдельных центрах или при применении отдельных препаратов, популяционных данных о лечении РРММ в реальной клинической практике мало.

Цель работы. Анализ РРММ и результатов её лечения в реальной клинической практике на основе регистра пациентов ВЗН Нижегородской области с 01.2020 по 09.2023.

Материалы и методы. Электронная база данных — регистр пациентов программы ВЗН и единой цифровой платформу (ЕЦП). Первичные данные: выписки из амбулаторных карт пациентов

медицинских организаций (МО) по месту прикрепления, консультативные заключения гематолога и/или выписные эпикризы из 9 МО первично специализированной и специализированной, высокотехнологической помощи по гематологии. Анализируемые показатели и конечные точки: демографические данные, основные характеристики заболевания на момент диагностики, программы лечения в 1, 2, 3, 4-й линиях терапии, результаты — по критериям КР144/1 (2020) и IMWG (2014), бессобытийная (БСВ) и общая выживаемость (ОВ). События: смерть, любой вид прогрессии, непереносимая токсичность (отказ пациента или врача от проводимой схемы терапии).

Результаты и обсуждение. С 01.2020 пролечено 307 пациентов: Ж — 185 (60%), медиана (диапазон) возраста — 66 (37–86) лет, М — 122 (40%), 65 (35–89) лет, в возрасте до 65 лет — 155 (50%). Тип

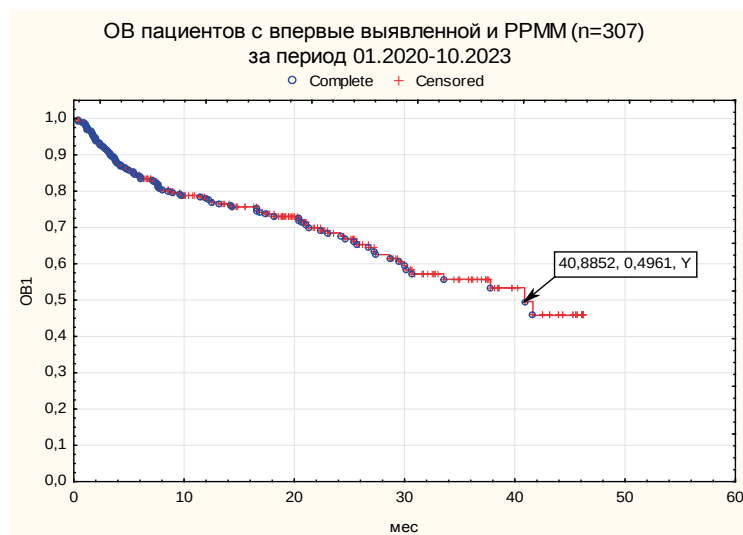


Рис. 1

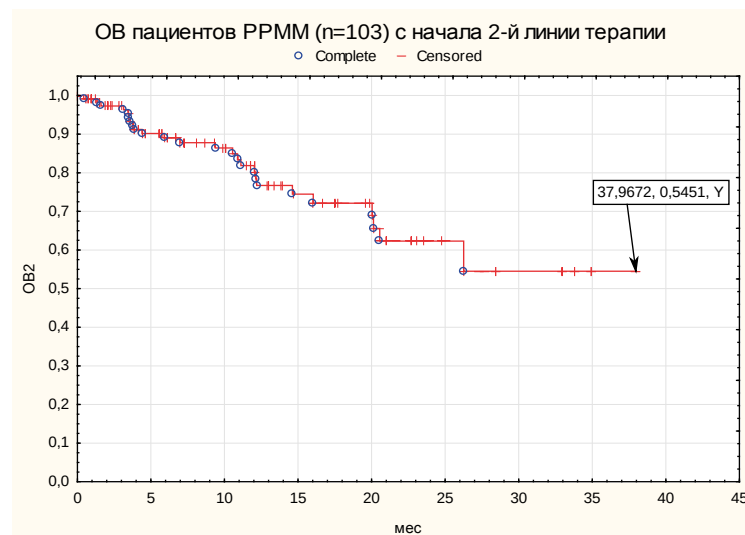


Рис. 2

секреции: IgG — 31%, FLC — 16%, не секретирующая — 6%. В дебюте: III стадия по SD — 64%, включая 21% — ППВ, гемодиализ у 9%, плазмцитомы у 21%. На момент анализа РРММ у 103 (34%) из 307 человек: Ж — 61 (59%), 66 (35–89) лет, М — 42 (41%), 65 (39–89) лет. Терапию 2, 3, 4-й линии получили (n=): 103, 28 и 12; с длительностью лечения (медиана (диапазон) мес): 5 (0,5–33), 3 (0,5–21), 2 (0,5–10) мес. Частота применения препаратов Bor, Ixa, Car, Len, Pom, Dara, Elo, Isa в зависимости от линии терапии 1, 2, 3, 4-я: Bor — 100, 18, 18 и 8%, Ixa — 0, 15, 4, 0%, Car — 0, 5, 29, 33%, Len1, 77, 43, 8%; Pom — 0, 0, 4, 42%; Dara — 0, 27, 50, 58%; Elo — 0, 3, 4, 8%; Isa — 0, 0, 4, 0%. Клеточная терапия проведена 6 (30%) после 2, 3-й линий из 20 всего. Частота общего ответа (ЧОО), включая ПО, охЧО, ЧО, МО, после 1, 2, 3, 4-й линии: 73, 57, 53, 50%, нет данных (не завершили лечение)

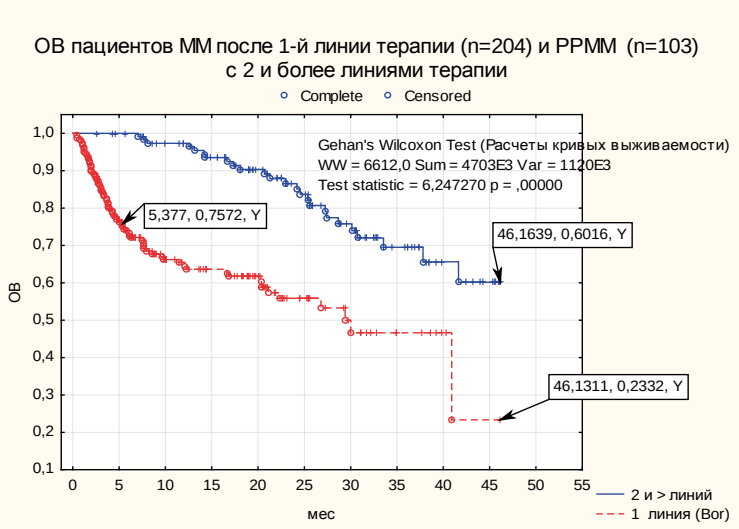


Рис. 3

в 3, 11,7, 25% случаях. Медиана БСВ после 1, 2, 3, 4-й линий: 16, 8, 6, 4 мес. Медиана ОВ с начала 1-й линии — 41 мес., с начала 2-й — не достигнута: 55% живы 38 мес., с начала 3-й: 30% живы 22 мес., 4-й: 58% живы 13 мес. ОВ статистически достоверно различна у пациентов, только после 1-й линии терапии и при РРММ: 46 мес — соответственно живы 23 и 60% больных (GW test $p=0.000...$) и в зависимости от применения клеточной терапии: 46 мес. живы 78% после хотя бы 1 ауто-ТГСКК, по сравнению с 48% без (GW test $p=.01080$).

Заключение. Новые препараты улучшают прогноз пациентов с РРММ. Летальность в первые месяцы терапии фатально снижает результаты лечения ММ в целом.

Максимальные усилия необходимо направить лечение первичных пациентов и первого рецидива (рисунки 1–4).

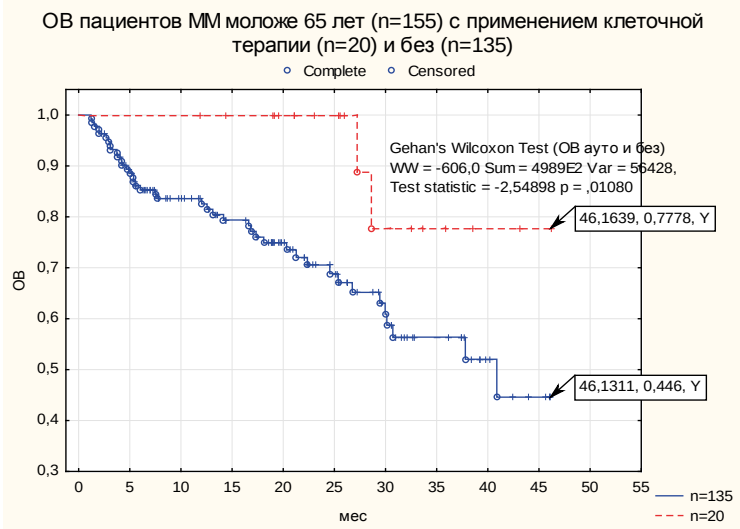


Рис. 4

Волошин С. В.¹, Куневич Е. О.¹, Зюзгин И. С.², Кувшинов А. Ю.¹, Сидоркевич С. В.¹

ФАКТОРЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ОСНОВНЫХ РЕЖИМОВ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ: ДАННЫЕ ДВУХЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА», ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп R-CHOP и RB

Показатель	R-CHOP (n=132)	RB (n=92)	p
Возраст, лет	52,0 (42,8–62,0)	41,5 (37,8–63,3)	0,9307
Пол, %:			
М	31,8	33,7	
Ж	68,2	66,3	0,7680
GELF-критерии, %:			
bulky	42,4	41,3	0,8673
≥ 3 очагов размером ≥ 3 см	78,0	76,1	0,7329
спленомегалия	30,3	30,4	0,9832
цитопения	4,5	3,3	0,5301
>5x10 ⁹ /л опухол. клеток	6,1	7,6	0,6484
плеврит/асцит	12,1	8,7	0,4148
B-симптомы	38,6	27,2	0,0747
Grade, %:			
1–2	56,8	88,0	
3A	43,2	12,0	<0,0001*
Экстранодальное пораж., %	34,1	31,5	0,6875
Поражение КМ, %	46,2	53,3	0,2992
Стадия (Ann Arbor), %:			
I–II	10,6	12,0	
III–IV	89,4	88,0	0,7522
Клинический анализ крови:			
лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,6 (4,5–7,2)	6,5 (4,7–8,4)	0,0363*
лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,20 (0,87–1,75)	1,43 (1,03–2,32)	0,0444*
β2-МГ, мг/мл	3,46 (2,26–5,38)	3,43 (1,73–6,82)	0,6235
ЛДГ, Ед/л	214 (170–271)	204 (168–288)	0,3850
BCL2/18q21 [FISH], %	35,2	38,5	0,7266
Частота ответа ¹ , %:			
ЧО	43,9	42,4	0,8181
ПО	53,0	53,3	0,9729
ОО	90,9	85,9	0,2386

Примечание: КМ — костный мозг, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ОО — объективный ответ, ПО — полный ответ, ЧО — частичный ответ, β2-МГ — бета-2-микроглобулин; ¹ — оценка ответа проводилась после 6 циклов иммунохимиотерапии (в течение первых 6 месяцев от начала лечения); * — различия между группами достоверны $p<0,05$.

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) — неходжкинская В-клеточная лимфома, характеризующаяся индолентным течением. Изучение как биологических параметров опухоли, так и предикторов плохого ответа на используемые схемы терапии важно с точки зрения парадигмы персонифицированной терапии.

Цель работы. Оценить факторы неэффективности основных режимов иммунохимиотерапии первой линии у пациентов с ФЛ.

Таблица 2. Значимые предикторы в отношении достижения объективного ответа после окончания индукционного этапа терапии первой линии (в группах R-CHOP и RB)

	Предиктор	Вес	SE	Z	p	ОШ	95%ДИ	
							нижний	верхний
R-CHOP	Однофакторный анализ							
	β2–МГ (4,59)	–1,95	1,181	–1,65	0,0984	0,142	0,014	1,437
	RD _{I3}	–2,138	0,641	–3,33	0,0009*	0,118	0,034	0,414
RB	Однофакторный анализ							
	Пораж. КМ	1,09	0,642	1,70	0,0894	2,978	0,845	10,490
	ЛДГ	–1,581	0,647	–2,44	0,0146*	0,206	0,058	0,731
	β2–МГ (2,64)	–1,54	0,830	–1,86	0,0631	0,214	0,042	1,088
	LYMPH	–1,764	0,842	–2,095	0,0362*	0,171	0,033	0,893
	RD _{I3}	0,765	1,09	0,704	0,4815	0,465	0,055	3,917
	Многофакторный анализ							
	Константа	0,723	0,926	0,781	0,4348	2,061	0,3357	12,650
	ЛДГ	1,848	0,715	2,586	0,0097*	0,157	0,0388	0,639
	LYMPH	1,758	0,934	1,883	0,0597	0,172	0,0277	1,074

Примечание: ДИ — доверительный интервал, КМ — костный мозг, ЛДГ — лактатдегидрогеназа (>280 Ед/л), ОШ — отношение шансов, LYMPH — количество лимфоцитов (>5x10⁹/л), RD1₃ — относительная интенсивность дозы (снижение на 13% от должной); β2-МГ — бета-2-микроглобулин (указан пороговый уровень); * — параметр достоверный $p<0,05$.

Материалы и методы. В исследование включено 224 пациента с ФЛ 1–3А цитологического типа, наблюдавшихся в РосНИИГТ ($n=107$) и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова ($n=117$) в период с 2007 по октябрь 2023 г., получивших в качестве терапии первой линии RCHOP (58,9%) и RB (41,1%), табл. 1. Медиана возраста составила 52 года, медиана наблюдения — 3,0 года. Полученные данные анализировались с использованием Jamovi 2.4.8.0 и R version 4.2.2. В качестве первичной контрольной точки оценивалось достижение объективного ответа (ОО) после проведения индукционного этапа терапии первой линии и оценка ВБП и ВБР.

Результаты и обсуждение.

По данным литературы отклонение относительной интенсивности дозы (RDI) на 10–25% от должного является достоверно неблагоприятным фактором у пациентов с В-клеточными НХЛ. В соответствии с полученными результатами наиболее значимым в отношении достижения ОО оказался уровень RDI, равный 13% (RDI13), ОШ составило 0,363 (95%ДИ: 0,143–0,917), $p=0,0321$. По результатам однофакторной лог-регрессии в группе R-CHOP с недостижением ОО достоверно было связано только RDI13 (ОШ=0,118, $p=0,0009$), повышение бета2-микроглобулина ($b2\text{-МГ}$) ($\geq 4,59$ мг/л) имело некоторую тенденцию (ОШ=0,142, $p=0,0984$). В многофакторной модели оба параметра не были статистически значимыми ($p>0,1$). В группе RB согласно однофакторному анализу значимыми предикторами являлись количество лимфоцитов (ОШ=0,171, $p=0,0362$) и уровень ЛДГ (ОШ=0,206, $p=0,0146$), который сохранил свою значимость и в многофакторной модели. Примечательно, что снижение RDI (абсолютное значение) в группе RB не было связано с недостижением ОО (для непрерывной переменной: ОШ=0,335, $p=0,2383$), в том числе и снижение на 13% (для бинарной переменной: ОШ=0,465, $p=0,4815$), таб. 2. У больных с повышенным $b2\text{-МГ}$ ($>2,64$ мг/л) 2-летняя ВБП в группе R-CHOP составила 78,4% (67,9–90,6) и была достоверно выше, чем в группе RB — 59,4% (44,4–71,3), $p=0,035$. Наоборот, у пациентов с отсутствием поражения костного мозга или без лимфоцитоза ($<5 \times 10^9/\text{л}$) в дебюте заболевания схема RB продемонстрировала значимую более высокую эффективность. В группе RB у больных без поражения костного мозга 5-летняя ВБР составила 87,8% (73,4–100,0), а в группе R-CHOP — 48,3% (31,8–73,3; медиана 53,8 месяцев), $p=0,044$. У пациентов без лимфоцитоза, получивших терапию RB, 3-летняя ВБР составила 85,3% (75,1–97,0), а у больных, получивших R-CHOP, выживаемость равнялась 63,0% (52,4–75,8), $p=0,026$ (рис. 1).

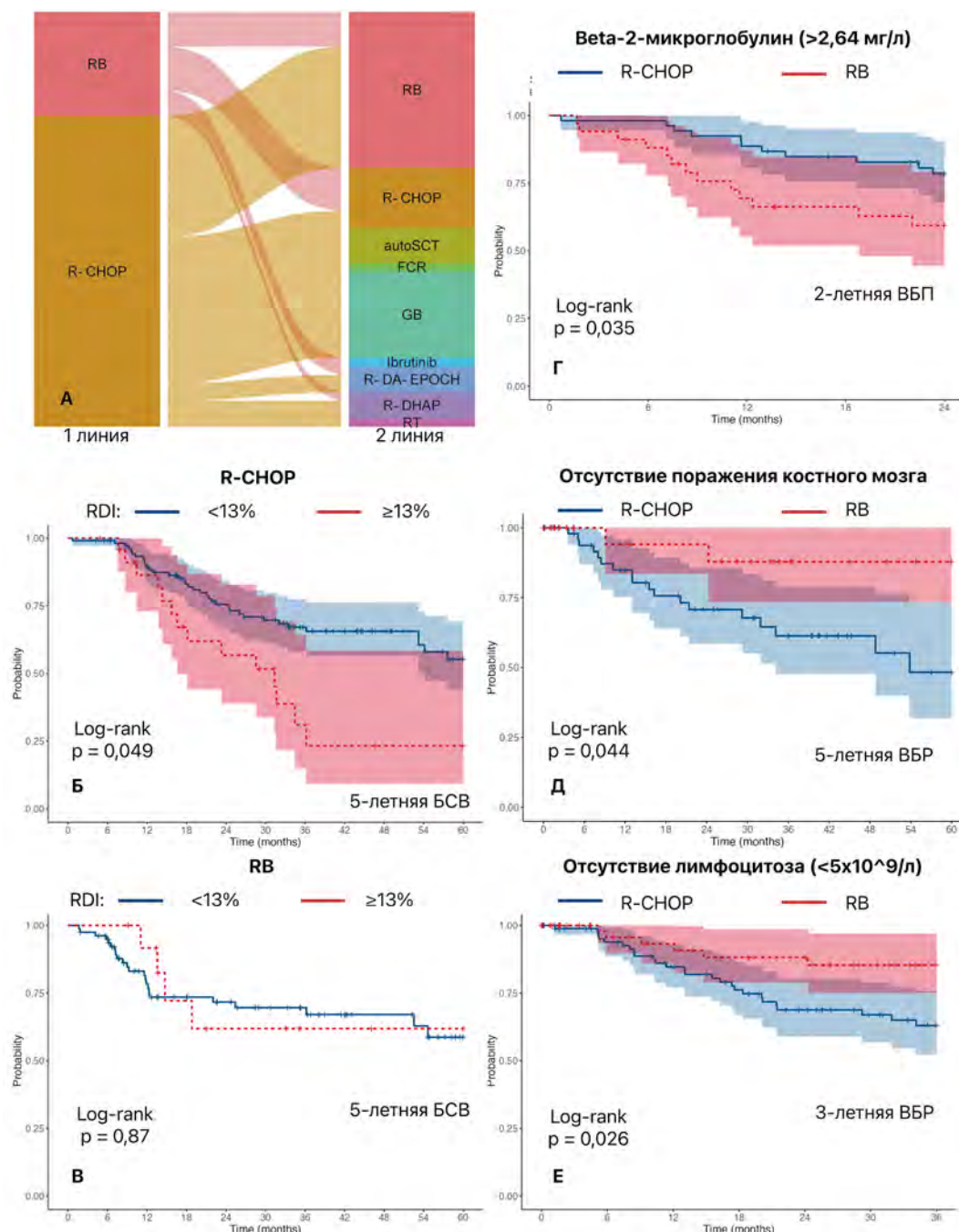


Рисунок 1. Последовательность терапии и показатели выживаемости в группах R-CHOP и RB в зависимости от предикторов неэффективности:

А) Последовательность лечения пациентов с ФЛ в изучаемой выборке;
 Б) Пятилетняя бессобытийная выживаемость пациентов, получивших R-CHOP в первой линии терапии, в зависимости от отклонения интенсивности дозы от должной на 13%;
 В) Пятилетняя бессобытийная выживаемость пациентов, получивших RB в первой линии терапии, в зависимости от отклонения интенсивности дозы от должной на 13%;
 Г) Двухлетняя выживаемость без прогрессирования у пациентов с повышенным уровнем бета2-микроглобулина в зависимости от терапии первой линии (RCHOP и RB);
 Д) Пятилетняя выживаемость без рецидива у пациентов без поражения костного мозга в зависимости от терапии первой линии (RCHOP и RB);
 Е) Трехлетняя выживаемость без рецидива у пациентов без лимфоцитоза в дебюте заболевания ($<5 \times 10^9/\text{л}$) в зависимости от терапии первой линии (RCHOP и RB)

Заключение. Снижение интенсивности дозы значимо влияет на эффективность режима R-CHOP. У пациентов с повышенным $b2\text{-МГ}$ ($>2,64$ мг/л) в качестве терапии первой линии предпочтительно использовать схему R-CHOP, а у больных без поражения костного мозга и без лимфоцитоза ($<5 \times 10^9/\text{л}$) в дебюте заболевания — RB.

Волчков Е. В.

ИЗУЧЕНИЕ ЮММЛ И RALD С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИЙ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ЕДИНИЧНЫХ КЛЕТОК

НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Введение. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) и RAS-ассоциированное аутоиммунное лейкопролиферативное заболевание (RALD) имеют схожие клинические проявления и генетику — мутации в RAS-сигнальном пути, а также высокие риски трансформации во вторичный острый миелоидный лейкоз (вОМЛ). Технологии секвенирования единичных клеток позволили изучать генетические и экспрессионные различия на уровне отдельных клеток. В нашей работе с помощью технологий сДНК- и сРНК-секвенирования мы изучили ЮММЛ и RALD, а также провели сравнение экспрессионного профиля гемопоэтических клеток с контрольными образцами.

Цель работы. Изучить ЮММЛ и RALD с помощью технологий секвенирования единичных клеток.

Материалы и методы. Исследовались образцы костного мозга (КМ) пациентов с ЮММЛ и RALD. Пробоподготовка для сДНК/РНК-секвенирования выполнялась на платформах Tapestry (Mission Bio, USA) и Chromium X (10x Genomics, USA). Секвенирование проводилось на секвенаторе Genolab M (GeneMind, China). В качестве контроля были взяты данные сРНК-секвенирования КМ 3 здоровых детей. Анализ выполнялся с помощью биоинформатических алгоритмов.

Результаты и обсуждение. СДНК-секвенирование 11 образцов (2 до лечения, 2 после ТГСК и 7 с развитием вОМЛ, из них 2 образца CD34+ популяция) от 8 пациентов с ЮММЛ показало, что появление на терапии клонов с дополнительной мутацией в гене SETBP1 обуславливает трансформацию во вОМЛ. При анализе стволовых клеток (HSC) у 1 пациента из 2-х не была выявлена драйверная мутация, что предполагает наличие у него RALD, а не ЮММЛ.

Дополнительно был проведен анализ HSC еще у 5 пациентов с ранее установленным RALD и 2 с ЮММЛ. У 3 из 5 пациентов с RALD драйверная мутация не была обнаружена, что предполагает наличие диагноза ЮММЛ у остальных пациентов. Также было выполнено сРНК-секвенирование 3 образцов ЮММЛ и 1 RALD, показавшее значительную пролиферацию предшественников миеломоноцитарного ростка при угнетении других ростков по сравнению с контролем, что было подтверждено при иммунофенотипировании. Анализ дифференциальной экспрессии генов показал сходство образцов ЮММЛ и RALD. Изучение сигнальных путей показало повышенную активность MAPK пути в образцах ЮММЛ и RALD за исключением образца ЮММЛ с агрессивным клиническим течением и мутацией PTPN11. Данная активность была неравномерна в клеточных популяциях и наиболее выражена в HSC. Анализ HSC показал их сходство на уровне экспрессии между образцами ЮММЛ и RALD. Интегративный анализ не показал принципиальных различий в экспрессии между ЮММЛ/RALD и контролями.

Заключение. Прогрессия ЮММЛ во вОМЛ происходит из-за клональной эволюции в процессе лечения, а также выявили генетические различия между ЮММЛ и RALD на уровне HSC. При экспрессионном анализе выявлена популяция клеток, обуславливающая гиперпролиферативный синдром при ЮММЛ. Биологическая гетерогенность ЮММЛ может объяснить агрессивное течение при мутации PTPN11. Интегративный анализ всех клеток на уровне экспрессии генов не показал существенных различий по сравнению с контролем, что согласуется с современными тенденциями об определении ЮММЛ и RALD, как самостоятельной группы заболеваний, а не как подтипа MPN/MDS.

Габеева Н. Г., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Смольянинова А. К., Щецова О. О., Иевлева А. А., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Звонков Е. Е., Джулакян У. Л.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДВККЛ NON-GCB ВАРИАНТ И ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ ЗВ (ФЛЗВ) ПО ПРОТОКОЛУ R-mNHL-BFM-90 В КОМБИНАЦИИ С ЛЕНАЛИДОМИДОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Белок MUM1 является ключевым белком активации каскада сигнального пути NF-κB и принимает непосредственное участие в регуляции дифференцировки, пролиферации и апоптоза В-лимфоцитов. Высокая экспрессия белка MUM1 характерна для ДВККЛ постгерминального этапа дифференцировки (non-GCB ДВККЛ) и в большинстве случаев ФЛЗВ. Прогноз при этих опухолях на терапии по программе R-CHOP неблагоприятный. У больных из группы высокого риска 5-лет БПВ составляет от 28% до 42% (Visco 2012). Леналидомид в комбинации с R-CHOP позволил улучшить результаты терапии, однако у 40% б-х опухоль остается резистентной. Мы предположили, что интеграция леналидомида в блокковую терапию R-mNHL-BFM-90 позволит значительно улучшить результаты в этой группе больных неблагоприятного прогноза.

Цель работы. Оценить эффективность терапии по протоколу R-mNHL-BFM-90 в комбинации с леналидомидом у больных non-GCB ДВККЛ и ФЛЗВ.

Материалы и методы. С 05.2019 по 10.2023 в исследование было включено 11 б-х. Из них 20 с ФЛЗВ градации и 7 с non-GCB ДВККЛ. Медиана возраста 56 (27–69) лет; М/Ж=13/14; IPI>2 у 12 (44%); «bulky disease» у 15 (56%); множественные очаги экстранодального поражения у 7 (26%); поражение костного мозга у 5 (14%); экспрессия MUM1>7(100%), Ki67>80% у 8 (29%). При цитогенетическом исследовании у 7 (26%) выявлен комплексный кариотип. Перестройки гено BCL2 и MYC не выявлены ни в одном случае, гена BCL6 обнаружена в 3 (20%) случаях. У 2(11%) из 18 обнаружена mutTP53. Больные с ограниченными стадиями получали 2 блока (А, В) по протоколу R-mNHL-BFM-90 и 2 курса R-CHOP в комбинации с леналидомидом. При III-IV стадии проводили 4 блока (А, В) по протоколу R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом. Ауто-ТГСК в качестве консолидации провели 4 (15%) б-м.

Результаты и обсуждение. У всех 27 (100%) больных была достигнута ПР. У 1 больного через 2 мес после окончания лечения развился ранний рецидив; у него выявлялся комплексный кариотип, mutTP53 и del17p13. Больной погиб от прогрессии заболевания через 4 мес. Еще у 1 больного рецидив развился через 6 мес. В результате противорецидивной терапии и ауто-ТГСК была достигнута ПР. В настоящее время ремиссия сохраняется 22 мес. У всех 27 б-х токсичность курсов не превышала таковую, при лечении по протоколу R-mNHL-BFM-90 без применения таргетов. При медиане наблюдения 30 (5–46) мес у 26 (96%) из 27 б-х сохраняется ПР.

Заключение. Терапия по программе R-mNHL-BFM-90 в комбинации с леналидомидом продемонстрировала высокую эффективность в группе больных с non-GCB ДВККЛ и ФЛЗВ, в том числе из группы высокого риска развития рецидива.

R-mNHL-BFM 90 + Леналидомид

n = 27

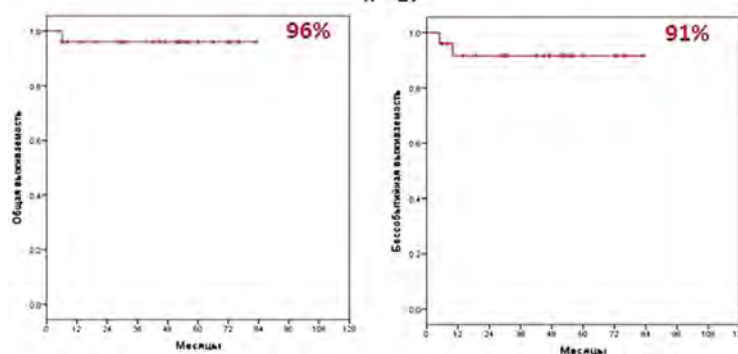


Рис.

Гавровская С. В., Сысоева Е. А., Минеева Н. В.

ОПЫТ ПОДБОРА ДОНОРА ТРОМБОЦИТОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТА С РЕФРАКТЕРНОСТЬЮ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Кроме антигенов систем ABO, Левис, I, i, P, HLA (класса I) на тромбоцитах присутствуют собственные тромбоцит-специфичные антигены HPA (Human Platelet Antigens). Подбор донорских тромбоцитов осуществляется по системе ABO и Rhпринадлежности, антигенный состав тромбоцитов не учитывается. При многократных трансфузиях может наблюдаться отсутствие прироста тромбоцитов в крови и гемостатического эффекта (рефрактерность), вызванное сенсибилизацией реципиента антигенами тромбоцитов донора и появлением иммунных антитромбоцитарных антител. Антитела, вызывающие в дальнейшем трансфузионную рефрактерность, встречаются у 20–25% пациентов даже при трансфузиях тромбоцитов, совместимых по антигенам системы HLA. Наиболее клинически значимыми являются анти-HPA-1a, анти-HPA-5b, анти-HPA-3a и анти-HPA3b антитела. Для достижения лечебного эффекта необходимы тромбоциты донора, совместимые с тромбоцитами реципиента по антигенному составу. Среди белых европейцев частота аллелей большинства генов системы HPA отклоняется в сторону «а» аллеля, а гомозиготы по «b» составляют от 0 до 15%, поэтому вероятность совместимости пациента и донора, выбранного без учета антигенного состава тромбоцитов, невелика. Возможность подбора пары донор/реципиент, типированных по тромбоцитарным антигенам, повысит результативность терапии у пациентов с рефрактерностью.

Цель работы. Оценить возможность подбора пары донор/реципиент, совместимых по тромбоцитарным антигенам.

Материалы и методы. Пациентка Б. (диагноз: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура), 68 лет, группа крови A(II) Rh+, фенотип ссееК— рефрактерная к трансфузиям тромбоконцентрата,

типирована по аллелям локусов HPA1, HPA2, HPA3, HPA4, HPA5, HPA6, HPA9, HPA15 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на анализаторе FluoVista (Inno-Train, Германия), используя набор реактивов HPAFluoGene (Inno-Train, Германия). Геномную ДНК выделяли с помощью комплекта реагентов «ДНК-сорб-В» (AmpliSens, Россия) из цельной крови, взятой в пробирку с 5% К2ЭДТА. Генотип пациентки сравнивали с генотипами 471 донора из базы доноров крови, типированных по аллелям локусов HPA, созданной в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России за 2018–2023 гг.

Результаты и обсуждение. У пациентки были обнаружены аллели HPA-1a/b, HPA-2a/a, HPA-3b/b, HPA-4 a/a, HPA-5a/b, HPA-6a/a, HPA-9a/a, HPA-15a/b. Пациентка гомозиготна по аллелю «b» локуса HPA-3, что значительно сокращает возможность подбора, так как встречаемость генотипа HPA-3b/b у белой расы составляет около 19%. В имеющейся базе доноров встречаемость такого генотипа — 19,2%. В результате сравнения обнаруженных у пациентки локусов генов HPA с данными доноров базы с учетом ABO, резусной принадлежности и фенотипа по антигенам системы Резус С, с, Е, е и Kell, совместимость по антигенному составу тромбоцитов в паре донор/реципиент обнаружена в 8 случаях (1,7%), а полное совпадение определяемых локусов обнаружено только у 1 донора (0,2%).

Заключение. Проанализирована возможность подбора пары донор/реципиент используя имеющуюся базу доноров. Совместимыми оказались всего 1,9% доноров. Необходима дальнейшая работа по расширению базы типированных доноров для подбора донорских тромбоцитов реципиентам с рефрактерностью.

Галимова М. Т., Рехтина И. Г., Менделеева Л. П.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ДЕПОЗИТОВ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ) — плазмноклеточная неоплазия, характеризующаяся отложением в почках (реже — в других органах) моноклональных свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов в виде гранулярных депозитов, что приводит к органной дисфункции. БДЛЦ остается малоизученной патологией с небольшим количеством литературных данных о возможностях и эффективности ее терапии.

Цель работы. Анализ результатов терапии пациентов с БДЛЦ.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование было включено 16 пациентов (8 мужчин, 8 женщин), получавших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в периоды с 2005 по 2014 год и с 2019 по 2023 год. Медиана возраста 53 [34–66] года. У всех больных диагноз БДЛЦ был установлен на основании световой и иммунофлуоресцентной микроскопии биоптата почки. Эффективность терапии оценивалась по гематологическому и клиническому ответу по критериям для ALамилоидоза [Version 2.2023, NCCN]. В качестве первой линии терапии применяли бортезомибсодержащие, в качестве второй линии — леналидомидсодержащие программы терапии.

Результаты и обсуждение. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Помимо нефропатии у 7 (44%) пациентов диагностировали поражение сердца, у 1 (6%) — легких, у 1 (6%) — сердца, печени, мышц и периферической нервной системы. У 9 (56%) больных скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в дебюте была менее 15 мл/мин, из них 7 (44%) пациентов получали заместительную почечную терапию (гемодиализ). У всех больных наблюдалась тяжелая артериальная гипертензия, трудно контролируемая гипотензивными препаратами. У 9 (56%) пациентов была выявлена микрогематурия, у 11 (69%) — протеинурия нефротического уровня. В 75% случаев диагностировали рестрикцию СЛЦ-каппа. Медиана содержания плазматических клеток в костном мозге составила 8,8%, у 7 (44%) больных — более 10%. На терапии по бортезомибсодержащим программам у 12 (75%) пациентов был достигнут гематологический ответ: полный ответ (ПО) у 9 (56%), очень хороший частичный ответ

(ОХЧО) у 3 (19%) пациентов. В связи с неэффективностью первой линии 4 (25%) пациента были переведены на леналидомидсодержащие программы, что позволило достигнуть ПО у 3 (19%), частичного ответа (ЧО) у 1 (6%) пациента. Таким образом, в результате всех линий терапии глубокий гематологический ответ (ПО и ОХЧО) были достигнуты у 15 (94%) больных. Аутотрансплантация гемопоэтических

Таблица. Характеристика пациентов с болезнью депозитов легких цепей (n=16)

Клинико-лабораторные параметры		Значение
Пол, число пациентов	Мужчины	8 (50%)
	Женщины	8 (50%)
Медиана возраста пациентов, лет		53 [34;66]
Поражение внутренних органов, число пациентов	Почки	7 (44%)
	Почки и сердце	7 (44%)
	Почки и легкие	1 (6%)
	Почки, сердце, печень, мышцы и периферическая нервная система	1 (6%)
СКФ в дебюте, число пациентов	СКФ≥15 мл/мин/1,73м ²	7 (44%)
	СКФ<15 мл/мин/1,73м ²	9 (56%)
Микрогематурия, число пациентов		7 (44%) — ГД
Микрогематурия, число пациентов		9 (56%)
Артериальная гипертензия, число пациентов		16 (100%)
Медиана суточной протеинурии, г/л		3 [0;165;12;1]
Медиана креатинина в дебюте, мкмоль/л		500 [155;1100]
Парапротеин сыворотки в дебюте, число пациентов	Не выявляется	8 (50%)
	Gk	4 (25%)
	GI	2 (13%)
	DI	1 (6%)
	BJk	1 (6%)
Рестрикция легкой цепи, число пациентов	СЛЦ-κ	12 (75%)
	СЛЦ-λ	4 (25%)
Плазматические клетки в костном мозге	Медиана содержания плазматических клеток в костном мозге, %	8,8 [0,8;44]
	Плазматические клетки в костном мозге ≥10%, число пациентов	7 (44%)

стволовых клеток выполнена 4 (25%) больным. Улучшение функции почек наблюдалось лишь у 4 (25%) пациентов. Ни у кого из больных на программном гемодиализе не наблюдалось почечного ответа. У 2 (13%) пациентов был достигнут кардиальный ответ. У всех пациентов регрессировала микрогематурия, отмечена положительная динамика в течение артериальной гипертензии.

Голышкова О. С., Моор Ю. В.

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРИОПРЕЦИПИТАТА, ЗАГОТОВЛЕННОГО РАЗНЫМИ МЕТОДАМИ

ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови»

Введение. Криопреципитат — компонент донорской крови человека, получаемый из свежезамороженной плазмы (далее СЗП), содержащей факторы свертывания VIII, FXIII, фактор Виллебранда, фибронектин и фибриноген, предназначенный для восполнения факторов свертывания и фибриногена. В производственной трансфузиологии чаще всего используются 2 метода получения криопреципитата из СЗП, заготовленной из 1 дозы цельной донорской крови и аферезной плазмы.

Цель работы. Провести сравнительную оценку значений показателей безопасности криопреципитата, заготовленного тремя разными методами из карантинизированной СЗП в ГБУЗ НСО «НКЦК».

Материалы и методы. Для заготовки криопреципитата использовалась СЗП, со сроком хранения 6±2 месяца. Было применено 3 метода заготовки: в первом случае использовался метод заготовки из СЗП объемом (V) 250 мл, заготовленной из 1 дозы крови; во втором — из СЗП, заготовленной методом афереза, V 750 мл; в третьем — методом предварительного пулирования 3 доз СЗП из дозы крови, V 750 мл. Для достоверности расчетов СЗП из дозы крови использовалась V 250 мл. Оценка значений показателей безопасности готового компонента проводилась для определения уровня ф. VIII гематологическим анализаторе XS-1000i, Sysmex, фибриногена на Capillarys 2FLEX-PIERCING, Gallen.

Результаты и обсуждение. Согласно ПП РФ №797 в дозе криопреципитата ф. VIII должен составлять не менее 70МЕ, фибриноген не менее 140мг. В НКЦК проведен анализ значений показателей безопасности 150 образцов криопреципитата, заготовленного 3 разными методами по 50 образцов для каждой методики. Анализу

Заключение. Циторедуктивная терапия на основе бортезомиба и леналидомида позволила достигнуть глубокого гематологического ответа у 15 (94%) больных БДЛЦ. Почечный ответ на терапию наблюдали у 25% пациентов при СКФ более 15 мл/мин. При достижении гематологического ответа у всех больных наблюдалась полная регрессия микрогематурии и снижение артериальной гипертензии.

подвергнуты значения параметров ф. VIII и фибриногена, контроль проводился в каждой дозе. Случаев утилизации по причине несоответствия требованиям Постановления не зафиксировано. Так в результате лабораторных исследований при сравнении 3 методов заготовки получены следующие данные: в криопреципитате, заготовленном из СЗП из дозы крови, V 30 мл, уровень ф. VIII $87,81 \pm 12,7$ МЕ, уровень фибриногена $300,05 \pm 28,2$ мг. В криопреципитате, заготовленном из аферезной плазмы V 90 мл, уровень ф. VIII $314,64 \pm 13,7$ МЕ (средний показатель в расчете на 30мл- $104,6 \pm 4,6$ МЕ), уровень фибриногена $980,26 \pm 87,3$ мг (средний показатель- $320 \pm 28,6$ мг в 30 мл). В криопреципитате, полученном из пулированной СЗП, V 90 мл, уровень ф. VIII $257,1 \pm 15,5$ МЕ (средний показатель- $85,7 \pm 5,2$ МЕ в 30 мл), уровень фибриногена $917,15 \pm 113,2$ мг (средний показатель- $305,7 \pm 37,8$ мг в 30 мл).

Заключение. Проведенный анализ показал, что при заготовке криопреципитата 3 разными способами сохраняются значения показателей безопасности в пределах требований ПП РФ №797. Статистически достоверной разницы в значениях криопреципитата, заготовленного из дозы крови или методом пулирования 3 доз не выявлено, уровень ф. VIII составил $86,7 \pm 8,9$ МЕ в 30 мл, а уровень фибриногена $302,87 \pm 30$ мг в 30 мл. Однако при сравнении двух перечисленных методов заготовки из доз крови с методом получения из аферезной плазмы, выявлена статистически достоверная разница ($p < 0,01$) в показателях ф. VIII и фибриногена; при этом уровень фибриногена в дозе криопреципитата (V 90 мл), полученном из аферезной плазмы составляет около 1 г ($980,26 \pm 87,3$ мг), что удобно использовать при расчете дозы для пациента в клинической практике.

Горенкова Л. Г., Магомедова А. У., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Мангасарова Я. К., Звонков Е. Е.

ПЕРВИЧНАЯ КОЖНАЯ ДИФфузная В-КЛЕТОЧНАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА: СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома (ПК-ДБККЛ) — редкое заболевание, диагностируется в 10% случаев всех первичных кожных В-клеточных лимфом. Средний возраст пациентов — 70 лет. Согласно современным представлениям ПК-ДБККЛ имеет схожие молекулярногенетические черты с другими

экстранодальными типами ДБККЛ иммунопривилегированных органов. Часто протекает с поражением нижних конечностей, агрессивный характер течения, неблагоприятный прогноз. Редкость патологии, использование до 2005 г разных классификационных схем, затрудня- ют подбор адекватной терапии. Известно, что применение програм-

мы R-CHOP позволяет добиться 5-летней безрецидивной выживаемости до 46%, при этом в 54,8% случаются рецидивы заболевания (Zinzani P.L. et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas).

Цель работы. Проанализировать результаты терапии первичной кожной ДБККЛ на собственном материале.

Материалы и методы. В нашем центре из 380 пациентов с кожными лимфомами у 57 (15%) диагностированы первичные кожные В-клеточные лимфомы. Из них 40% ПК-ДБККЛ.

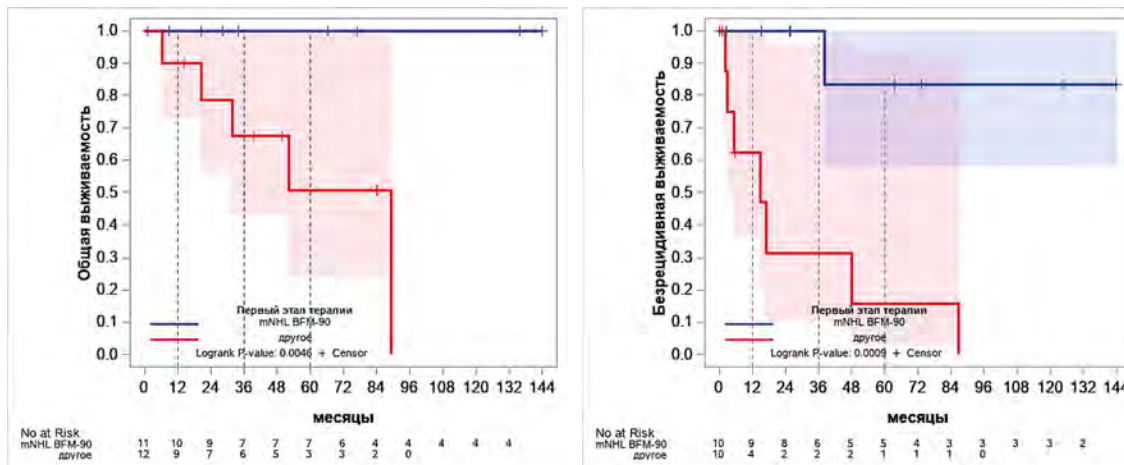


Рисунок. Сравнительная эффективность по ОВ и БРВ программ лечения

Результаты и обсуждение. Отмечено, что поражение нижних конечностей встречалось в 52%, в остальных случаях — другие локализации (туловище, верхние конечности и т.п.). При выполнении иммуногистохимического исследования биоптатов опухолевого очага в 78% случаев отмечалась коэкспрессия *MUM1* и *BCL-2*. Методом FISH обнаружена перестройка гена *bcl-6* в 20%, *c-myc* в 20%. 5-летняя общая выживаемость (ОВ), бессобытийная (БСВ) и безрецидивная (БРВ) составили 76%, 49% и 52% соответственно. Нами не было получено достоверных отличий в выживаемости в зависимости от индекса пролиферативной активности (Ki-67 менее 10% и более 50%): 5-летняя БРВ 60% против 54%, единичных или множественных

очагов (59% против 54%). Но, при применении различных режимов терапии (высокодозная химиотерапия против стандартной) отмечены статистически достоверные отличия: 5-летняя ОВ и БРВ при применении протокола mNHL BFM-90 составила 100 и 83%, в то время как при применении программы RCHOP/СОР — 51 и 16% (рис.).

Заключение. Ввиду высокой эффективности высокодозной химиотерапии по программе mNHL BFM-90 при ПК-ДБККЛ для пациентов моложе 65 лет рекомендовано его применение. Для пациентов категории “unfit” возможно применение менее интенсивных программ лечения с включением леналидомида и ибрутиниба (SMART START).

Горенкова Л. Г., Чабаева Ю. А., Дробинина А. П., Мангасарова Я. К., Звонков Е.Е.

ОЦЕНКА МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ПУТЬ К УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Грибовидный микоз относится к орфанным заболеваниям. Ввиду редкости патологии, отсутствия до недавнего времени экспертной группы и специализированного референс-центра кожных лимфом в Российской Федерации, возможные варианты лечения ГМ/СС представлены перечислением препаратов, без рекомендаций по преимущественным показаниям для того или иного варианта. Это создает сложности при выборе методов лечения и оценке их эффективности.

Цель работы. Целью нашего исследования было проанализировать, какие методы лечения применяются в клинической практике и насколько эффективны они на большой группе пациентов с разными стадиями грибовидного микоза

Материалы и методы. В исследовании было включено 183 пациента, в том числе 145 с ранними стадиями заболевания и 38 с поздними. Пациенты с синдромом Сезари не участвовали в исследовании.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показали, что на первом этапе лечения наиболее часто применяли интерферон (34,07%), фототерапию (24,4%), курсы системной химиотерапии (СНОР/СНОЕР) (12,09%), и комбинированную терапию (8,79%). Вторая линия лечения включала системное лечение (интерферон + метотрексат, интерферон + фототерапия, метотрексат + фототерапия и др.) в 29,59% случаев, препараты интерферона в 16,33%, гемцитабин в 11,22%, а также другие варианты лечения, такие как брентуксимаб

ведотин, вориносат и лучевая терапия, в 4–6% случаев. При анализе вариантов лечения третьей и последующих линий установлено, что гемцитабин использовался в 22,64% случаев, таргетная терапия в 15,09%, вориносат в 13,21%. Была проведена оценка эффективности различных методов лечения на первом этапе терапии в клинической практике. 5-летняя общая выживаемость составила 95,8% при использовании интерферона, 93,3% при комбинированных схемах, 87,4% при курсах СНОР и 91,7% при фототерапии. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила соответственно 41,9%, 40%, 9,4% и 32,4%

Заклучение. Таким образом, впервые в РФ не описательно, а на собственной большой выборке пациентов представлена реальная практическая картина применяемых вариантов лечения грибовидного микоза. Отмечено, что как первый этап лечения наиболее распространенными вариантами были иммуно- и фототерапия, однако в 12% встречалось применение системной химиотерапии, что является необоснованным и приводит к снижению общей и безрецидивной выживаемости. Так, 3-летняя БРВ в результате применения нехимиотерапевтических подходов (интерферон и тп) составляет около 40%, в то время как на ХТ — 9,4%. В процентном распределении терапии второй и последующих линий преобладает использование комбинированных вариантов, гемцитабина, таргетной и эпигенетической терапии, что соответствует примеру международной практики.

Гранаткин М. А.¹, Никитин Е. А.², Кислова М. И.¹, Доронин В. А.¹, Зенчук А. А.¹, Кобзев Ю. Н.¹

КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА *BCL2* В СОЧЕТАНИИ С АЗАЦИТИДИНОМ В ЛЕЧЕНИИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹ГКБ им. С.П. Боткина, ²ГКБ им. С.П. Боткина, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Введение. Ингибитор *BCL2* в сочетании с азацитидином (АзаВен) показывает хорошие результаты в лечении впервые выявленного острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у пожилых пациентов, не кандидатов на стандартную интенсивную химиотерапию.

Цель работы. Ретроспективный анализ эффективности и переносимости комбинированной терапии АзаВен у первичных пациентов пожилого возраста с ОМЛ, а также выявление проблем, связанных с ее применением в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включена когорта больных ($n=91$) (табл.), наблюдавшихся в ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» в период с 2017 по 2023 г. Медиана возраста составила 70 лет (диапазон 55–90 лет), 56% больных были старше 70 лет. Медиана срока наблюдения за пациентами составила 9,8 месяца. Пятьдесят один процент пациентов составляли мужчины. Согласно классификации риска ELN 2022 г. 79% пациентов имели промежуточный риск, 8% — благоприятный риск, 12% неблагоприятный риск, не предоставлено данных у 1 пациента. Статистическая обработка проводилась с использованием программы GraphPad Prism, версия 8.0.0 для Windows, GraphPad Software (США, www.graphpad.com). Кривые выживаемости и накопленного риска строили по методу Каплана — Мейера, а различия в исследуемых группах рассчитывали с помощью логрангового теста. Различия считались значимыми

при $p < 0,05$. Выборка характеризовалась методами описательной статистики.

Результаты и обсуждение. Медиана продолжительности терапии составила 4,9 мес. (диапазон 0,9–42 мес.). Ко времени итогового анализа лечение продолжают получать 50 человек. Сорока одному пациенту терапия прекращена (25 пациентам в связи с рецидивом заболевания, 10 — признаны первично рефрактерными к данной терапии, 6 — умерли в процессе терапии). Медиана общей выживаемости

Таблица

Показатель	Число пациентов, n (%)
Медиана (диапазон) возраста, лет	70 (55–90)
ВОЗРАСТ	
<65 лет	15 (17)
65–69 лет	24 (26)
70–79 лет	42 (46)
≥ 80 лет	10 (11)
ПОЛ	
женский	45 (49)
мужской	46 (51)
РИСК ELN 2022г	
благоприятный	7 (8)
промежуточный	72 (79)
неблагоприятный	11 (12)
нет данных	1 (1)

составила 22,2 мес. (рис. 1). Среди умерших пациентов ($n=42$) причинами смерти были: прогрессирование ОМЛ (55%), инфекционные осложнения (45%). Ремиссия достигнута у 74 пациентов. Полная ремиссия (ПР) достигнута у 36 пациентов (42,9%). Полная ремиссия с неполным восстановлением (ПРН) зарегистрирована у 18 пациентов (21,4%). Полная ремиссия с частичным восстановлением (ПРЧ) — 8 человек (9,5%) Морфологическая ремиссия (МР), как максимальный ответ на терапию, была зарегистрирована у 12 пациентов (14,3%). Семь пациента в процессе первого цикла терапии. Медиана времени до достижения ремиссии составила 1,2 мес. (диапазон 0,2–4,6 мес.)

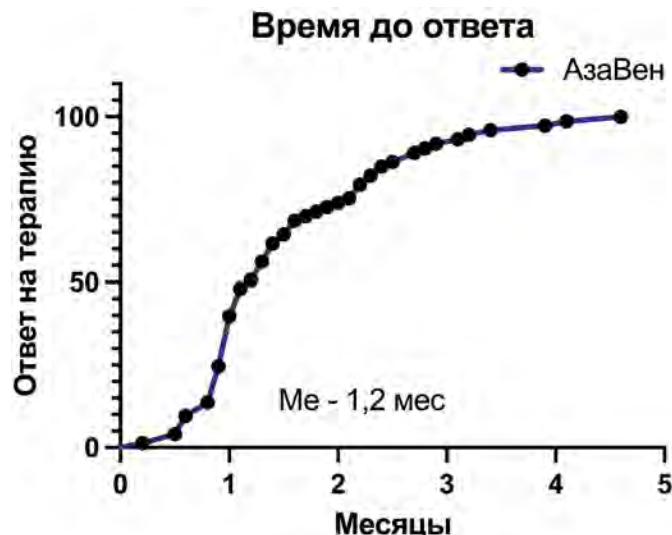


Рис. 1

(рис. 2). Во время 1-го цикла у 22 (24%) пациентов терапия была приостановлена в связи с развитием инфекционных осложнений. Противогрибковую терапию на 1 цикле получили 6 человек (3 пациента с целью профилактики грибковых осложнений).

Заключение. Комбинация венетоклакса и азацитидина демонстрирует хорошую переносимость, клинически значимые преимущества в общей выживаемости, частоте ремиссии для пожилых пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом, которые ранее не получали лечения и не являются кандидатами для интенсивного курса химиотерапии.



Рис. 2

Гриценко Т. А.¹, Давыдкин И. Л.¹, Тюмина О. В.², Чибашова А. В.¹

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ ПУПОВИННОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ²ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр «Династия»

Введение. Применение пуповинной крови в сочетании с лимфодеплетизирующей терапией является эффективным методом лечения как онкогематологических заболеваний, так и резистентных/рецидивирующих солидных опухолей. Пуповинная кровь все чаще используется в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток. Естественные клетки-киллеры, или НК-клетки, представляют собой тип цитотоксических лимфоцитов, распознающих и элиминирующих клетки, инфицированные микроорганизмами или изменённые в результате злокачественной трансформации. Иммунотерапия на основе НК-клеток, полученных из пуповинной крови, имеет большой терапевтический потенциал для онкологических больных. Киллерные иммуноглобулин-подобные рецепторы (KIRрецепторы) играют важную роль в регуляции функциональной активности НКклеток. Считается, что НК-аллореактивность определяется различием в сигналах, посылаемых ингибирующими и активирующими KIR-рецепторами НК-клеток, что определяет функциональные последствия (цитотоксический лизис или бездействие, толерантность) взаимодействия НК-клетки с потенциальной мишенью. При опухолевой трансформации клетки экспрессия молекул HLA I класса часто снижается, что приводит к преобладанию сигналов от активирующих KIR рецепторов на НК-клетках и запуску механизмов цитотоксичности.

Цель работы. Оценка эффективности и безопасности применения аллореактивных по KIRрецепторам натуральных киллерных клеток пуповинной крови у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой.

Материалы и методы. В исследование было включено 8 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой,

ранее получивших более 3 линий терапии. Всем пациентам проводилась еженедельная внутривенная трансфузия донорского концентрата ГСК пуповинной крови, однократно с фиксированной дозой лейкоцитов $(40,0-60,0) \times 10^8$ TNC клеток ($(4,0-6,0) \times 10^8$ NK клеток) и трехкратно с фиксированной дозой лейкоцитов $(20,0-30,0) \times 10^8$ TNC клеток ($(2,0-3,0) \times 10^8$ NK клеток), аллореактивных по KIR-рецепторам по типу рецептор-лиганд. Перед введением НК-клеток пациенты получали лимфодеплетизирующую химиотерапию на основе циклофосфида в дозе 5 мг/кг. Введение НК-клеток сопровождалось подкожным введением IL-2 (ронколейкин) 1 млн Ед в день подкожно, 5 введений.

Результаты и обсуждение. У пациентов, включенных в исследование, наблюдался иммунохимический рецидив заболевания, у 2 пациентов он сопровождался прогрессированием остеодеструктивного синдрома. При введении НК клеток побочные явления не отмечались. Через 1 месяц после четырехкратного введения проводилась оценка секреции парапротеина. У 3 пациентов произошла элиминация секреции парапротеина, у 3 больных зафиксировано снижение уровня парапротеина на 25%. У пациентов с иммунохимическим рецидивом, сопровождавшимся прогрессированием остеодеструктивного синдрома, темпы снижения секреции патологического белка были замедлены.

Заключение. Новый способ терапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы представляется перспективным методом, требующим дальнейшего изучения и активного внедрения в клиническую практику.

Джулакян У. Л., Бойко Н. В., Менделеева Л. П., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н.

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ В ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ В ВИДЕ СТАЖИРОВКИ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ С ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ТРАЕКТОРИЕЙ ОБУЧЕНИЯ С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗАКАЗЧИКА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УСЛУГ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Вызовы настоящего времени, в т.ч. в период чрезвычайных ситуаций (ЧС) (пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ)), диктуют условия, требующие оперативного реагирования, внедрения новых технологий в подготовке квалифицированных кадров здравоохранения. Пандемия НКИ заставила пересмотреть программы и технологии обучения, в том числе, в системе дополнительного профессионального образования (ДПО). ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (далее — Центр) ведущее учреждение подготовки квалифицированных кадров в гематологии, трансфузиологии. Изучение проблем оказания медицинской помощи по профилям гематология и трансфузиология является одним из приоритетных направлений Центра.

Цель работы. Представление опыта реализации ДПО — программ профессиональной переподготовки (ПП).

Материалы и методы. Центром на основании трудовых функций, отраженных в профессиональных стандартах разработаны программы ДПО ПП по специальностям «Гематология», «Трансфузиология» в объеме 576 академических часов. Распределение 3/4 объема программы было направлено на практико-ориентированную систему обучения в виде стажировки на рабочем месте. При организации стажировки принимались во внимание пожелания заказчика образовательных услуг с учетом эпидемиологии заболеваний системы крови особенностей оказания медицинской помощи, трудоустройстве будущего специалиста с учетом видов оказания медицинской помощи. В программу стажировки были включены непосредственная практическая работа в гематологических отделениях с дублированием работы врача-специалиста, амбулаторный прием в консультативном отделении; работа с медицинской документацией.

Результаты и обсуждение. За период 2020–2023 гг. в Центре прошли ПП 30 специалистов (представлено в табл.). Обязательным в программах ПП являлся симуляционный курс, который позволил в симулированных условиях отрабатывать навыки в работе врача-гематолога и врача-трансфузиолога, а также навыки оказания экстренной и неотложной медицинской помощи. Итоговая аттестация завершалась защитой выпускной квалификационной работы, которая направлена на решения задач профессиональной деятельности (научно-исследовательская, педагогическая) в соответствии с ФГОС. В период пандемии НКИ Центром лекционный материал был реализован с использованием дистанционных технологий, а часть стажировки реализована полностью очно.

Заключение. Опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России показывает, что даже в условиях ЧС проведение ПП должно быть направлено на получение новых компетенций и только

путем очной практической подготовки путем стажировки на рабочем месте с обязательным обучением в симулированных условиях, что безусловно повысит оказание качества медицинской помощи. Практическая часть подготовки должна быть с учетом региональных особенностей и проблем оказания медицинской помощи. В настоящее время Приказ Минздрава России от 02.05.2023 г. № 206н позволяет врачам-онкологам пройти ПП по специальности «Гематология».

Таблица. География регионов обучения и количество выпускников по программам профессиональной переподготовки

№	Программа профессиональной переподготовки	Регион	Количество обучаемых
2020 год			
1.	Гематология	Красноярский край	1
		Рязанская область	1
		Республика Дагестан	1
2021 год			
2.	Гематология	Москва	2
		Красноярский край	1
		Республика Мордовия	1
		Иркутская область	1
		Забайкальский край	1
		Московская область	1
		Республика Марий Эл	1
		Республика Северная Осетия-Алания	3
3.	Трансфузиология	Республика Ингушетия	1
		Республика Хакасия	1
2022 год			
4.	Гематология	Республика Татарстан	1
		Москва	2
		Томская область	1
5.	Трансфузиология	Москва	1
		ХМАО-Югра	1
2023			
6.	Гематология	Тамбовская область	1
		Алтайский край	1
		Москва	2
		Республика Крым	1
		ХМАО-Югра	1
7.	Трансфузиология	Республика Татарстан	1
		Московская область	1
Всего подготовлено гематологов и трансфузиологов за период 2020–2023 гг.			30

Дрокова Д. Г., Попова Н. Н. Михальцова Е. Д., Рыбкина Е. Б., Лавришинец К. А., Захарько Е. И., Ускова О. С., Петрова Н. А., Соболева Н. П., Марьина С. А., Дроков М. Ю., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Двирнык В. Н., Паровичникова Е. Н.

ОЦЕНКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ В-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК, ПОЛУЧАВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ДОЗЫ ЦИКЛОФОСФАМИДА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Одним из самых частых осложнений при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Циклофосфамид (ЦФ) может использоваться в качестве профилактики у пациентов после трансплантации. Известно, что применение ЦФ для профилактики РТПХ может негативно влиять на реконструкцию иммунной системы, в связи с чем повышается риск тяжелых инфекционных осложнений и рецидива заболевания.

Цель работы. Сравнить субпопуляционный состав В-лимфоцитов (Влф) и концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (Ig) у пациентов на сроке +3 месяца после алло-ТГСК, которые в качестве

профилактики РТПХ получили ЦФ в дозе 25 мг/кг/сут (ЦФ25) или 50 мг/кг/сут (ЦФ50) на +3, +4 дни.

Материалы и методы. В анализ включены 32 пациента после алло-ТГСК с июня 2021 по январь 2023 гг. Медиана возраста 38 (18–64) лет. У всех пациентов было констатировано приживление трансплантата. Методом многоцветной проточной цитометрии исследованы субпопуляции Влф: Транзиторные, CD21low, Наивные, Непереключенные, Переключенные, Атипичные Влф памяти, Плазмобласты, IgA, IgG Влф. Иммунохимическое (ИХ) исследование концентрации сывороточных IgG, IgA, IgM проводили методом нефелометрии. Для оценки различий между двумя группами был использован критерий Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение. Данные представлены в табл. Исследование показало увеличение субпопуляции Транзиторных Влф на +90 день у больных ЦФ25 в сравнении с группой пациентов ЦФ 50. Для других популяций Влф, а также сывороточных IgG, IgA, IgM достоверно значимых различий выявлено не было.

Заключение. Полученные данные показывают, что у пациентов группы ЦФ25 количество Транзиторных Влф больше, чем в группе ЦФ50. Однако новые режимы профилактики РТПХ такие как ЦФ в дозе 25 мг/кг/сут и их влияние на иммунную реконституцию требуют дальнейшей оценки.

Таблица. Сравнение показателей на +90 день

Характеристика	ЦФ25, N=8	ЦФ50, N=24	p-value ¹
Общее количество Влф, Медиана (интервал)	101 (84–157)	67 (19–108)	0,11
Транзиторные Влф, Медиана (интервал)	16 (14–24)	7 (3–15)	0,024
CD21low Влф, Медиана (интервал)	1,9 (1,5–9,4)	1,2 (0,4–2,7)	0,057
Наивные Влф, Медиана (интервал)	92 (79–139)	58 (14–100)	0,10
Непереключенные Влф памяти, Медиана (интервал)	5,3 (3,3–9,1)	3,3 (1,2–6,1)	0,24
Переключенные Влф памяти, Медиана (интервал)	2,15 (0,44–5,08)	0,99 (0,31–2,24)	0,27
Атипичные Влф памяти, Медиана (интервал)	1,19 (0,63–3,08)	0,57 (0,26–1,20)	0,078
Плазмобласты, Медиана (интервал)	1,32 (0,15–3,46)	0,68 (0,45–1,91)	0,84
IgA Влф, Медиана (интервал)	0,32 (0,13–0,54)	0,22 (0,03–0,92)	0,81
IgG Влф, Медиана (интервал)	0,77 (0,25–0,98)	0,54 (0,06–1,02)	0,48
IgG в сыворотке, Медиана (интервал)	79 (74–93)	82 (63–143)	0,73
IgA в сыворотке, Медиана (интервал)	73 (42–115)	65 (22–177)	0,87
IgM в сыворотке, Медиана (интервал)	47 (38–66)	70 (39–90)	0,54

¹Wilcoxon rank sum exact test; Wilcoxon rank sum test.

Дурова С. С., Волков Н. П., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Введение. Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) — хроническое миелопролиферативное заболевание, характеризующееся дисплазией клеток периферической крови и костного мозга, избыточной продукцией и циркуляцией в периферической крови моноцитов и высоким риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Единственным излечивающим методом является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Анализ группы пациентов с диагнозом ХММЛ, оценка результатов терапии и факторов, влияющих на общую выживаемость (ОВ).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 84 пациента с верифицированным диагнозом ХММЛ, наблюдающихся в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2011 по 2023 год. Анализ ОВ произведен с помощью метода Каплана — Мейера, оценка факторов, влияющих на ОВ, выполнена методом регрессии Кокса.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 56 лет (17–88). На момент постановки диагноза 24 пациента (29%) входили в группу ХММЛ-0, 16 (20%) — ХММЛ-1 и 44 (51%) — ХММЛ-2 в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года. ОВ для всей популяции составила 51% (ДИ95% 40,5–64,1%), медиана — 24 месяца. За время наблюдения трансформация

в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) была зафиксирована у 28 пациентов (33%). Медиана времени до трансформации в ОМЛ составила 6,5 месяцев. При анализе факторов, влияющих на ОВ, следующие имели тенденцию к статистической значимости: количество blastов костного мозга в дебюте заболевания (HR=1,03, p=0,079), абсолютное число моноцитов в периферической крови (HR=1,03, p=0,075), зафиксированная трансформация в ОМЛ (HR=1,9, p=0,08), а так же время до проведения алло-ТГСК (HR=0,82, p=0,08). В качестве 1-й линии терапии наибольшую эффективность показало применение гипометилирующих агентов (частота полных ремиссий (ПР) — 27%) и протоколов лечения острых нелимфобластных лейкозов (частота ПР — 42%). Алло-ТГСК была выполнена 21 пациенту (25%), из них 13 (62%) на этапе трансформации в ОМЛ. Однолетняя ОВ пациентов, которым была проведена алло-ТГСК в ПР, составила 100% (n=5), без достижения ПР (n=16) — 28% (ДИ95% 11,1–71,8%, p=0,018). Причинами летальных исходов после алло-ТГСК являлись: рецидив заболевания (n=6, 55%), первичное непрививление (n=1, 9%) и инфекционные осложнения (n=4, 36%).

Заключение. Результаты терапии пациентов с диагнозом ХММЛ остаются неудовлетворительными. Алло-ТГСК является куративным методом лечения пациентов с ХММЛ, однако требует дальнейшего изучения исследования предикторов прогрессирования и определения оптимального времени проведения трансплантации.

Егорян Л. Б.¹, Виноградова О. Ю.², Мошетьева Л. К.³, Шихбабаева Д. И.⁴, Черников М. В.⁴, Мурзабекова М. А.⁴, Панкрашкина М. М.⁴, Неверова А. Л.⁴, Птушкин В. В.⁵

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ, ПОСТТРОМБОЦИТЕМИЧЕСКИМ И ПОСТПОЛИЦИТЕМИЧЕСКИМ МИЕЛОФИБРОЗОМ

¹ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, РМАНПО, ²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии, ³ФГБОУДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», ⁵ФГБОУДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Офтальмологические проявления при ХМПН достаточно разнообразны. По данным литературы встречается прямое поражение органа зрения, орбиты и придаточного аппарата глаза засчёт инфильтрации неопластическими клетками тканей. Также встречаются и вторичные изменения органа зрения при ХМПН, связанные с гематологическими аномалиями. Нарушения в системе микроциркуляторного кровообращения приводят как к обратимым нейроофтальмологическим симптомам (транзиторным ишемическим атакам) в виде нечеткости зрения, преходящей монокулярной слепоты, гемипарезов, так и к более серьёзным, угрожающим зрению проявлениям гипервязкости и гипокоагуляции крови — микроаневризмам сосудов сетчатки, ишемическим ватообразным очагам, кровоизлияниям в сетчатку, стекловидное тело, расширению, извитости вен сетчатки,

окклюзии вен, артерий сетчатки и зрительного нерва, отеку диска зрительного нерва, неоваскуляризации. В зарубежной литературе встречаемость офтальмологических проявлений у пациентов с ЭТ и ИП — от 7,5 до 25%, однако данные по распространенности офтальмологических проявлений у пациентов с ХМПН (ХМЛ и Рн-негативных ХМПН) в РФ отсутствуют.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости и характер офтальмологических проявлений у пациентов с первичным, посттромбоцитемическим и постполицитемическим миелофиброзом при длительной терапии руксолитинибом.

Материалы и методы. На базе Московского городского офтальмологического центра, Московского городского гематологического центра Боткинской больницы и на кафедре офтальмологии

Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) обследовано 37 пациентов — 18 мужчин (48,6%) и 19 женщин (51,4%). Средний возраст — 58,6 года. В данной группе 29 пациентов с первичным миелофиброзом, 1 — с постстромбоцитемическим и 7 — с постполицитемическим.

Результаты и обсуждение. По результатам объективного обследования характерные по данным литературы для ХМПН офтальмологические изменения выявлены в 47% случаев ($n=16$). Синдром сухого глаза выявлен у 9 пациентов (26%), штопорообразные, извитые сосуды конъюнктивы — у 14 пациентов (41%), расширение и извитость артерий и вен сетчатки — у 16 пациентов (47%), разнокалиберные кровоизлияния на глазном дне (каплевидные, штрихообразные, пятна Рота) — у 10 пациентов (29%). Данные изменения встречались как на фоне стабилизации заболевания (у 8 пациентов (50%)), так и на фоне частичного ответа на терапию (у 5 пациентов (32%)). Кроме того, выявлена сопутствующая патология, не специфичная для ХМПН — невус хориоидеи — у 2 пациентов (4%), ПВХРД с разрывом сетчатки — у 3 пациентов (6%), сухая форма ВМД (включая ЭРМ) у 6 пациентов (13%), впервые выявленная глаукома у 1 пациента (2%), ангиоидные полосы у 1 пациента (2%), зрачковая мембрана у 1 пациента (2%).

Заключение. У пациентов с МФ, получающих руксолитиниб, в 47% случаев обнаруживаются разнообразные, связанные с заболеванием офтальмологические изменения. Сочетанное

офтальмологическое и гематологическое обследование имеет значение для мониторинга пациентов с диагнозом ХМПН, определения лечебной тактики и предотвращения необратимых последствий как для органа зрения, так и для всего организма.



Рис. 1



Рис. 2

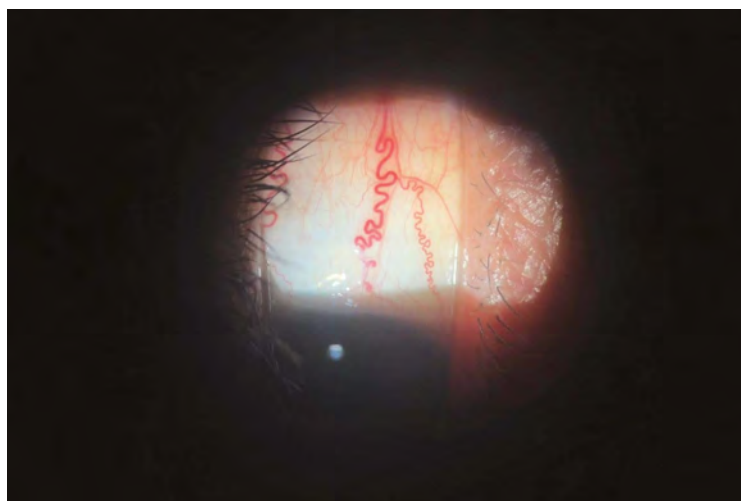


Рис. 3



Рис. 4

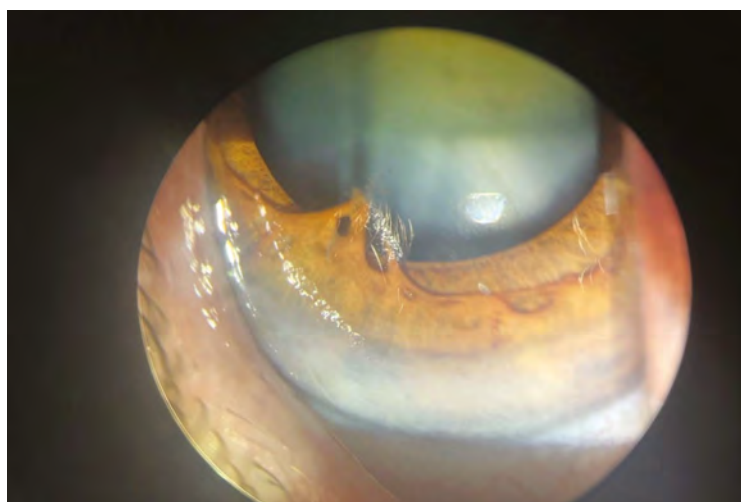


Рис. 5

Ершов А. А., Алимова Г. А., Шишигина Л. А., Никифорова К. А., Басхаева Г. А., Бидерман Б. В., Котова Е. С., Гальцева И. В., Судариков А. Б., Алешина О. А., Обухова Т. Н., Паровичникова Е. Н.

***BCR::ABL1*-ПОДОБНЫЙ В-ОЛЛ ВЗРОСЛЫХ. ДИАГНОСТИКА МЕТОДАМИ FISH И ИФТ**

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. *BCR::ABL1*-подобный вариант В-ОЛЛ является подгруппой высокого риска с профилем экспрессии генов, схожим с *BCR::ABL1*-позитивным, но без транслокации $t(9;22)$. В основе лежат

геномные изменения, активирующие передачу сигналов киназами и цитокиновыми рецепторами, которые делятся на 3 подгруппы: 1) транслокации с вовлечением локусов генов класса *ABL* — 14%

(*ABL1*, *ABL2*, *CSF1R* и *PDGFRB*); 2) нарушения *JAK-STAT* пути: перестройки с вовлечением локуса гена *CRLF2* — 50% (2 основных механизма: интерстициальная делеция в *Xp22.3* или *Yp11.3*, приводящая к слиянию *CRLF2::P2RY8*, и транслокация (t) *CRLF2::IGH*) и t *EPOR*, t *JAK2*, другие мутации *JAK-STAT* — по 4 — 10%; 3) неспецифические нарушения: мутации в сигнальном пути *RAS* и *FLT3*, *FGFR1*, *NTRK5* и *PTK2B* — 6%. Частота выявления делеции (del) в гене *IKZF1* приближается к значениям при *BCR::ABL1*-позитивном В-ОЛЛ и составляет 40–65%. В диагностике применяются различные методы, в том числе молекулярно-генетические и иммунофенотипирование (ИФТ) методом проточной цитометрии, но общепринятая диагностическая панель, точно верифицирующая данный вариант, не разработана.

Цель работы. Определить частоту обнаружения случаев В-ОЛЛ с нарушениями в локусах генов *CRLF2*, *ABL1*, *ABL2*, *EPOR*, *CSF1R*, *JAK2* методом FISH. Оценить взаимосвязь выявленных нарушений с del *IKZF1*.

Материалы и методы. В исследование включены 42 больных *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ без t(11q23)/*KMT2a* и t(1;19), которые получали терапию в рамках исследования «ОЛЛ2016» (NCT03462095) в период с ноября 2016 по октябрь 2020 г. Характеристика пациентов: М/Ж=1/1, медиана возраста 34 года (18–59 лет). Всем пациентам было проведено ИФТ, при выявлении гиперэкспрессии белка *CRLF2* выполнялось FISH-исследование для обнаружения нарушений только в локусе гена *CRLF2*, во всех остальных случаях применялись ДНК-зонды к локусам генов *CRLF2*, *ABL1*, *ABL2*, *EPOR*, *CSF1R*, *JAK2*. При выявлении нарушений в локусе гена *CRLF2* уточнялся их механизм с использованием ДНК-зондов *IGH* breakapart и *P2RY8* Del. Диагностика del *IKZF1* выполнялась при ПЦР-исследовании методом фрагментного анализа.

Результаты и обсуждение. Методом FISH обнаружены нарушения у 5 больных (11,9%, М/Ж=3/2, медиана возраста 44 года (33–55 лет)): перестройки *CRLF2* — 4 (9,5%) (t *IGH::CRLF2* — 3 (7,1%), интерстициальная делеция с образованием *CRLF2::P2RY8* — 1 (2,4%)), которые сопровождалась гиперэкспрессией белка *CRLF2* по данным ИФТ; t с вовлечением

ем локуса гена *JAK2* — 1 (2,4%). Во всех случаях t *IGH::CRLF2* сочеталась с del *IKZF1*, что достоверно чаще по сравнению с *CRLF2*-негативной группой ($p=0,01$, данные представлены в таблице 1). Транслокации с вовлечением генов *ABL1*, *ABL2*, *EPOR*, *CSF1R* не выявлены.

Заключение. Методы FISH и ИФТ могут применяться в диагностике *BCR::ABL1*-подобного В-ОЛЛ, что имеет значение для выбора терапевтической тактики, в том числе назначения ингибиторов тирозинкиназ. Исследование показало, что делеция в гене *IKZF1* является чаще при варианте с перестройкой *CRLF2* по сравнению с *CRLF2*-негативными случаями.

Таблица. Сравнительная характеристика *CRLF2*-позитивной и *CRLF2*-негативной групп пациентов

Показатели	<i>CRLF2</i> (+) (n=4)	<i>CRLF2</i> (-) (n=38)	<i>P</i> (значимо при $p<0,05$)
Пол:			
М	2	19	1
Ж	2	19	
Возраст:			
>30	4	23	0,12
<30	0	15	
Лейкоциты, 10^9 /л:			
>10	2	9	0,3
<10	2	26	–
Нет данных#	0	3	
Карิโอтип:			
Нормальный	1	18	0,3
Аномальный	0*	15*	0,1*
Комплексный (>3)	2**	3**	0,02**
Гипердиплоидный	1***	0***	0,003***
Гиподиплоидный	0	0	–
Нет митозов#	0	2	–
Наличие делеции <i>IKZF1</i> :			
Del <i>IKZF1</i> +	3	2	0,01
Del <i>IKZF1</i> –	1	15	–
Результат сомнительный#	0	2	–
Исследование не проводилось#	0	19	

Примечание: * — сравнивались случаи с аномальным карิโอотипом групп *CRLF2*(+) и *CRLF2*(-) по отношению к остальным вариантам кариотипа в этих группах соответственно; ** — сравнивались случаи с комплексным (>3 нарушений) кариотипом групп *CRLF2*(+) и *CRLF2*(-) по отношению к остальным вариантам кариотипа в этих группах соответственно; *** — сравнивались случаи с гипердиплоидным кариотипом групп *CRLF2*(+) и *CRLF2*(-) по отношению к остальным вариантам кариотипа в этих группах соответственно; # — показатели исключались из подсчета.

Зарубин М. В., Цыганкова В. И., Бабушкин О. С.

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ СРЕДИ ДОНОРОВ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ «Иркутская областная станция переливания крови»

Введение. Вопросы безопасности донорской крови напрямую связаны с состоянием здоровья доноров и их вовлеченности в эпидемиологические процессы. Показатели встречаемости и распространенности маркеров гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ) у доноров крови и ее компонентов дают возможность оценки особенностей участия доноров в эпидемиологических процессах, и, как следствие оценки эффективности работы по отбору доноров. Распространенность (превалентность) — количество случаев определенной болезни в популяции в определенный момент. В трансфузиологии — количество заболеваний у первичных доноров. Встречаемость (инцидентность, заболеваемость) — количество случаев заболевания, возникших в течение определенного времени в определенной популяции. В трансфузиологии — выявление заболеваний у регулярных доноров. Отсутствие обобщенных статистических данных по службе крови РФ затрудняет анализ процессов в донорстве крови.



Рис. 1 Сравнительная динамика распространенности ВИЧ-инфекции среди населения Иркутской области и доноров крови за 2010–2022 годы (на 100 тыс.)

Цель работы. Провести анализ динамики заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции среди доноров Иркутской области, выявляемость ВИЧ-инфекции у регулярных доноров в сравнении с показателями населения региона и РФ.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов исследований донорской крови, отраслевой статистической отчетности учреждений службы крови Иркутской области за 2010–2022 годы, данных о заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции в популяции. Встречаемость ВИЧ-инфекции рассчитывали на 100 тыс. человеко-лет. Распространенность инфекций рассчитывали на 100 тыс. человек. Данные о заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции в популяции взяты из государственных докладов ФС Роспотребнадзор за 2010–2022 годы. Полученные данные анализировали с использованием дескриптивных статистик с нахождением линейного коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение. Иркутская область в 2022 году: занимала второе место по распространенности ВИЧ-инфекции (1977,2 на 100 тыс. населения), что в 2,5 раза выше показателя РФ (794,7 на 100 тыс. населения). Заболеваемость превышала показатели РФ в 1,8 раза и составляла 35,6 на 100 тыс. доноров. В научных публикациях об эпидемиологических процессах ВИЧ-инфекции отмечены различная распространенность и встречаемость инфекционных патологий среди доноров и в популяции. В Иркутской области в 2022 году показатели ВИЧ-инфекции: распространенность среди доноров ниже, чем распространенность среди населения в 20 раз и имеет значимую обратную связь ($r=0,91$; $p=0,05$) (рис. 1), что является результатом пропаганды безвозмездного донорства в выбранных

социальных групп населения; встречаемость у доноров (рис. 2) в 2,2 раза ниже встречаемости у населения региона и имеет умеренную прямую связь ($r=0,48$; $p=0,05$) (рис. 2).

Заключение. Регулярные доноры Иркутской области в 2,2 раза реже заболевают ВИЧ-инфекцией по сравнению с населением. Распространенность ВИЧ-инфекции у доноров в 20 раз ниже населения, что отражает большую привлекательность безвозмездного донорства для благополучных по ВИЧ-инфекции социальных групп населения. Отсутствие обобщенных статистических данных по службе крови РФ затрудняет анализ процессов в донорстве крови.



Рис. 2 Сравнительная динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди населения Иркутской области и доноров крови за 2010–2022 годы (на 100 тыс.)

Звонков Е. Е., Королева Д. А., Щецова О. О., Габеева Н. Г., Дроков М. Ю., Васильева В. А., Бадмажапова Д. С., Татарникова С. А., Беляева А. В., Смольянинова А. К., Галстян Г. М., Клясова Г. А., Кузьмина Л. А., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Паровичникова Е. Н.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ БЕЗ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ TP53 ПО ПРОТОКОЛУ «ЛКМ-2016»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. С 2016 года в ФГБУ «НМИЦГ» МЗ РФ было инициировано исследование «ЛКМ-2016». Стратификация больных на группы риска и выбор тактики терапии были основаны в зависимости от наличия/отсутствия мутаций в гене TP53. При проведении многофакторного анализа было подтверждено, что наличие мутаций в гене TP53 является единственным фактором неблагоприятного прогноза ($p=0,006$). Для больных без мутаций в гене TP53 были применены наиболее эффективные подходы к лечению ЛКМ — интенсивные индукционные схемы на основе бендамустина, цитарабина в высоких дозах, выполнение ауто-ТГСК в первой линии и проведение поддерживающей терапии ритуксимабом (R) в течение 2 лет.

Цель работы. Представить долгосрочные результаты терапии больных ЛКМ без мутаций в гене TP53 по протоколу «ЛКМ-2016».

Материалы и методы. Из 78 6-ых ЛКМ у 60 (77%) не было выявлено мутаций в гене TP53. Средний возраст — 56 (33 — 70) лет. М:Ж=34:26. В 57 (95%) случаях была установлена 4 стадия заболевания по Ann Arbor, у 3 (5%) больных — 3 стадия. По результатам обследований: гиперлейкоцитоз — 3 (5%) больных, повышение активности ЛДГ — у 36 (60%) больных, бластоидная/классическая морфология — 14(23%)/46(77%), Ki-67 более 30% — 13 из 46 (28%), комплексный кариотип (КК) — 14 из 58 (24%), del 17p13 — 11 из 60 (18%). В 78% случаях при бластоидной морфологии был выявлен Ki-67 более 30%, в 28% случаев — КК и в 21% del17p13.

Результаты и обсуждение. Всем 6-ым была проведена ХТ по протоколу «ЛКМ-2016». После завершения терапии у 59 (98%) больных была достигнута ПР. В 51 (86%) случае проводилась поддерживающая терапия R в течение 2 лет, в 8 — поддерживающий этап был исключен из-за пандемии COVID-19. В 1 случае было констатировано рефрактерное течение заболевания, в связи с чем была выполнена алло-ТГСК и впоследствии больной погиб от инфекционных осложнений. Из 60 6-ых 6 погибли в ПР от COVID-19. За весь период наблюдения у 5 6-ых развились рецидивы заболевания на сроках от 8 до 33 мес, из них ранние (POD24) — в 4 случаях. Из 5 6-х 3 была выполнена алло-ТГСК, в 2 случаях — ХТ по схеме R-Нугер-CVAD/HMA с интеграцией ибрутиниба (I). Из 5 6-ых с рецидивом живы 4 (2 после алло-ТГСК, 2 — после R-НугерCVAD + I). В настоящее время живы 52 6-ых в ПР при сроках наблюдения от 1 до 91 мес. При проведении анализа было

показано, что все случаи Р/Р течения отмечались у больных с бластоидной морфологией, высоким Ki-67, КК и del 17p13. Таким образом, для больных без вышеперечисленных факторов ($n=36$) БСВ и ОВ составила 81% (рис. 1). Для больных ($n=24$) с бластоидной морфологией/высоким Ki-67/КК/делецией 17p13 БСВ и ОВ составила 47% и 70% соответственно (рис. 2).

Заключение. По результатам исследования показана высокая эффективность протокола «ЛКМ2016» для больных без ФНП. В когорте больных с наличием бластоидной морфологией/высоким

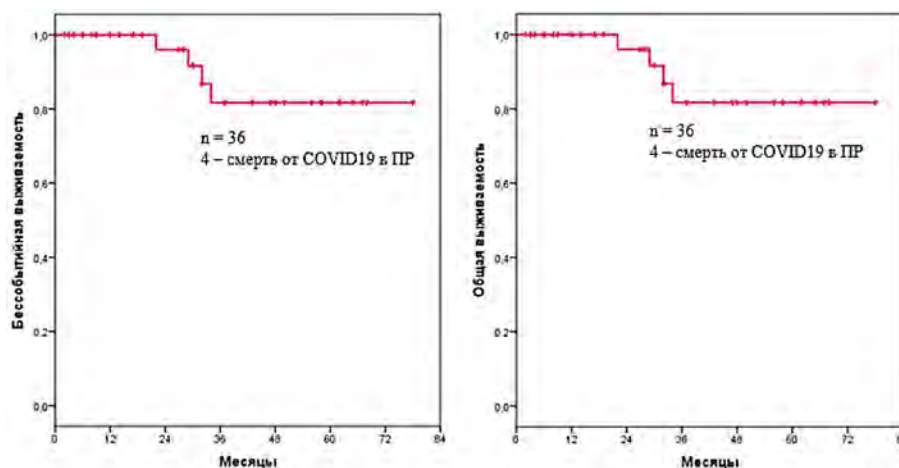


Рис. 1. БСВ и ОВ больных ЛКМ без ФНП

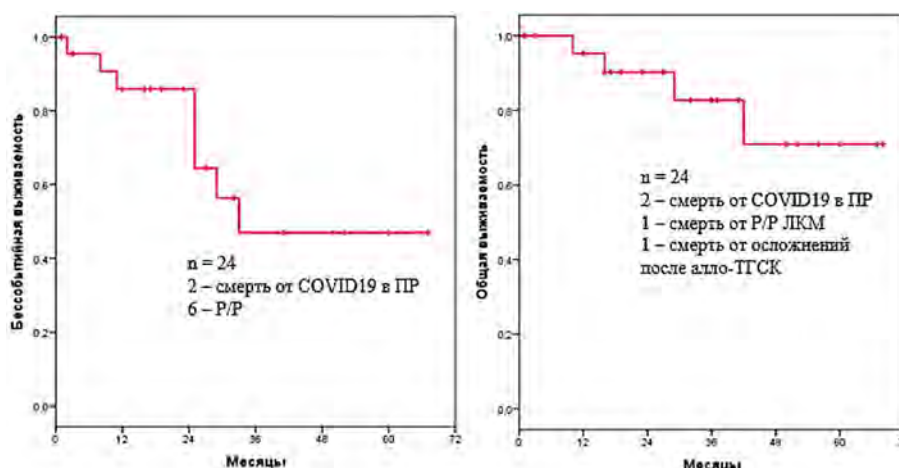


Рис. 2. БСВ и ОВ больных ЛКМ с бластоидной морфологией/высоким Ki-67/КК/делецией 17p13

Ki-67/KK/del 17p13 были получены неудовлетворительные результаты. Применение 2 линии терапии (R-Hyper-CVAD + I, алло-ТГСК) позволило достичь ПР у 4 из 5 б-ых. Наличие Р/Р течения (25%)

требует разработки новых подходов к терапии в этой группе. Рациональна интеграция I и венетокласа в разработанный протокол R-BAC/R-NA с последующей CAR-T терапией.

Зеркаленкова Е. А., Борковская А. Н., Солдаткина О. И., Казакова А. Н., Козеев В. А., Михайлова Е. В., Попов А. М., Матвеев Е. В., Калинина И. И., Румянцева Ю. В., Ольшанская Ю. В.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ С ТРАНСЛОКАЦИЕЙ $t(10;11)(p12.31;q14.2)/PICALM::MLLT10$ У ДЕТЕЙ

НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Введение. Острый лейкоз (ОЛ) — злокачественное заболевание системы кроветворения, чаще всего возникающее в детском возрасте. В его основе лежат различные генетические события, в том числе хромосомные транслокации, приводящие к образованию химерных генов. Некоторые химерные гены ассоциированы с ОЛ определенной линии дифференцировки, другие же обнаруживаются при широком спектре вариантов ОЛ. Среди последних интересной представляется $t(10;11)(p12.31;q14.2)/PICALM::MLLT10$, обнаруживаемая при остром

миелоидном лейкозе (ОМЛ), Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе (Т-ОЛЛ) и других вариантах ОЛ, и по данным литературы ассоциированная с плохим прогнозом выживаемости.

Цель работы. Целью настоящего исследования явился анализ результатов терапии ОЛ с $t(10;11)(p12.31;q14.2)/PICALM::MLLT10$ у детей, прошедших первичную цитогенетическую и молекулярно-генетическую диагностику в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева.

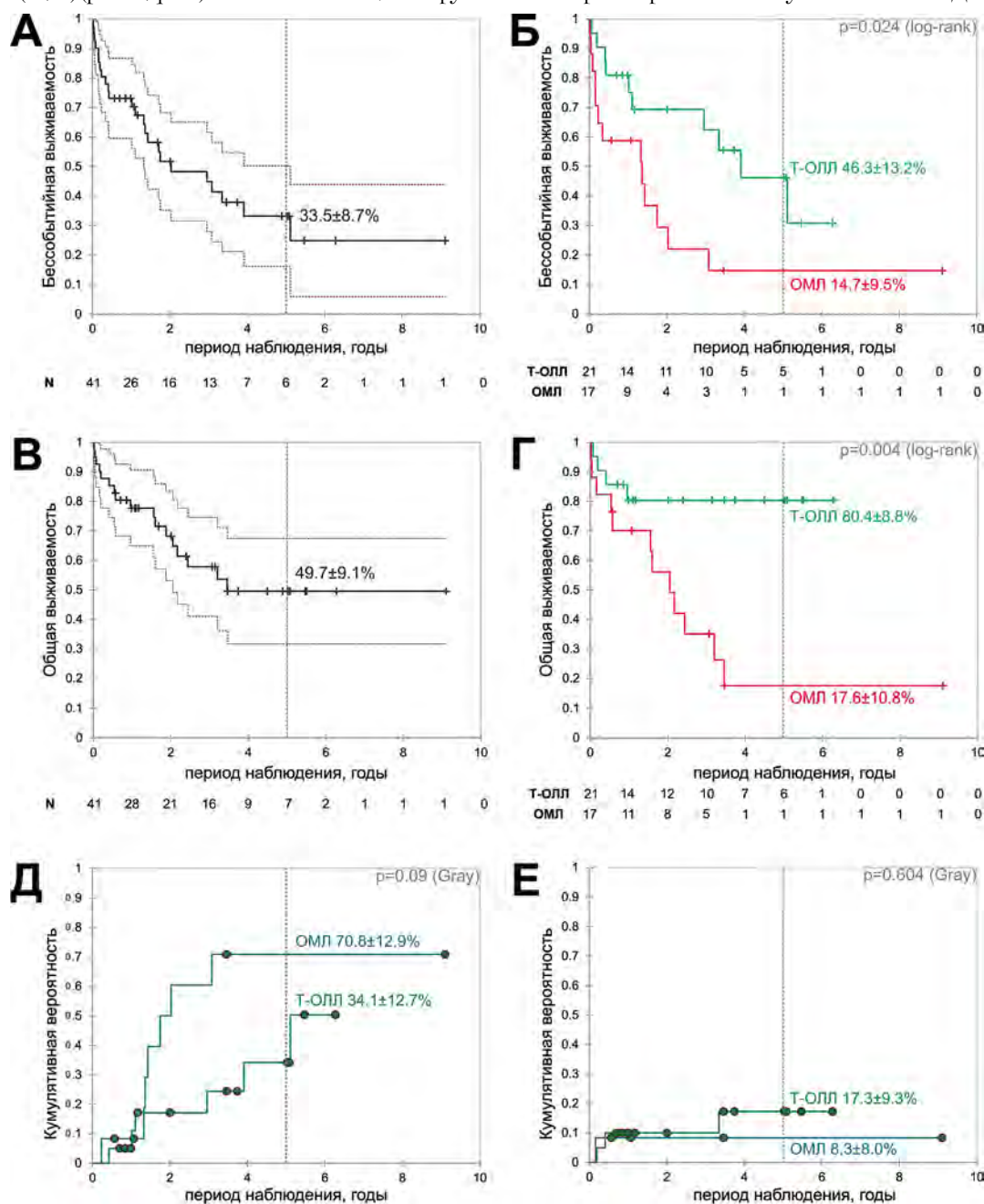


Рисунок 16. Прогноз общей и бессобытийной выживаемости и кумулятивного риска рецидива у $PICALM::MLLT10+$ ОЛ:

- (А) Бессобытийная выживаемость в общей когорте;
 (Б) Бессобытийная выживаемость в зависимости от линейной принадлежности ОЛ;
 (В) Общая выживаемость в общей когорте;
 (Г) Общая выживаемость в зависимости от линейной принадлежности ОЛ;
 (Д) Кумулятивный риск рецидива в зависимости от линейной принадлежности ОЛ;
 (Е) Кумулятивный риск смерти от других причин в зависимости от линейной принадлежности ОЛ/

Материалы и методы. В ходе исследования была проанализирована ретроспективная когорта из 47 пациентов за период 2011–2023 гг. в возрасте от 3 до 16 лет (медиана 10 лет), соотношение полов составило 1,6:1. Наличие $PICALM::MLLT10$ устанавливали по данным стандартного кариотипирования, исследования методом FISH и/или ОТПЦР. У пациентов был диагностирован Т-ОЛЛ ($n=22$, 46,8%), ОМЛ ($n=20$, 42,6%) и другие типы ОЛ — неклассифицируемый ОЛ ($n=2$), ВП-ОЛЛ ($n=1$) и МРАЛ Т+миело ($n=2$). Расширенное молекулярное профилирование проводили методом высокопроизводительного секвенирования. Выживаемость оценивали по методу Каплана — Мейера, стандартные ошибки рассчитывали по методу Гринвуда. Различия в результатах между группами сравнивали с использованием лог-рангового теста. Кумулятивный риск рецидива оценивали по методу конкурирующих рисков, сравнивали по методу Грея.

Результаты и обсуждение. Данные об исходах терапии были доступны для 87,2% исследуемой когорты (17 ОМЛ, 21 Т-ОЛЛ, 3 других ОЛ, всего 41 из 47; для 3 данных не было, 3 в настоящее время находятся на ранних стадиях лечения). Медиана времени наблюдения составила 24 мес (12–109 мес). Прогнозируемая 5-летняя БСВ у пациентов с $PICALM::MLLT10$ -положительными ОЛ составила 33,5±8,7% (95% доверительный интервал 31,9–67,6), ОВ — 49,7±9,1% (16,4–50,5) (Рисунок 1А,В). Для пациентов с $PICALM::MLLT10$ -положительным ОМЛ прогнозируемая 5-летняя БСВ составила 14,7±9,5% (0–33,3), а прогнозируемая 5-летняя выживаемость составила 17,6±10,8% (0–38,8). Для пациентов с $PICALM::MLLT10$ -положительным Т-ОЛЛ прогнозируемая 5-летняя БСВ составила 46,3±13,2% (20,4–72,1), ОВ составила 80,4±8,8% (63,0–97,7, рис. 1Б, Г), что сравнимо с соответствующими $PICALM::MLLT10$ -негативными когортами. При этом прогноз

выживаемости при ОМЛ оказался хуже, чем при Т-ОЛЛ, за счет повышенного риска рецидива прогнозируемая 5-летняя частота рецидивов для ОМЛ составила $70,8 \pm 12,9\%$ против $34,1 \pm 12,7\%$ у Т-ОЛЛ ($p=0,09$). ТГСК в первой ремиссии не улучшила прогноз

у *PICALM::MLLT10*-положительных ОЛ, что соотносится с данными литературы.

Заключение. Прогноз выживаемости *PICALM::MLLT10*+ ОЛ сравним с соответствующими *PICALM::MLLT10*-негативными когортами.

Зозуля Н. И.¹, Андреева Т. А.², Поспелова Т. И.³, Птушкин В. В.⁴, Зоренко В. Ю.¹, Тимофеева М. А.⁵, Дмитриева О. С.¹, Яковлева Е. В.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ НАЦИОНАЛЬНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИНТЕРВЕНЦИОННОГО НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ОТКРЫТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭМИЦИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А БЕЗ ИНГИБИТОРОВ FVIII В РОССИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Городской центр по лечению гемофилии ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», Санкт-Петербург, ³Городской гематологический центр, г.Новосибирск, кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии НГМУ, ⁴ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ г Москвы», ⁵НИИ гематологии и переливания крови, г. Киров

Введение. Новые терапевтические опции для лечения пациентов с гемофилией А (ГА) призваны повысить эффективность терапии и улучшить контроль за заболеванием. В исследовании оценивалось, является ли профилактика эмицизумабом более эффективной у пациентов с ГА без ингибиторов в сравнении с профилактикой препаратами фактора VIII (FVIII).

Цель работы. Оценка эффективности профилактики эмицизумабом у пациентов с ГА без ингибиторов в сравнении с историческими данными (лечение за последние 6 месяцев, зафиксированное в картах и дневниках пациентов) и результатами фазы профилактической терапии препаратами FVIII.

Материалы и методы. Включено 30 мужчин в возрасте от 18 до 60 лет с тяжелой ГА без ингибиторов FVIII, которые наблюдались в 7 центрах и получали профилактику или лечение по требованию препаратами FVIII до исследования. После скрининга все пациенты были переведены на профилактическую терапию препаратами FVIII и наблюдались в течение 6 месяцев. Затем все пациенты были переведены на профилактику эмицизумабом в дозе 3 мг/кг/неделю подкожно в течение 4 недель, и далее на 3 мг/кг 1 раз в 2 недели подкожно. Продолжительность исследования 90 ± 1 недель, включая 52 недели лечения эмицизумабом. Оценивалось общее число кровотечений, число спонтанных и пролеченных кровотечений, гемартрозов.

Результаты и обсуждение. Средний возраст участников 35,9 ($\pm 7,41$) года, медиана — 33,5 (22–52) года. 66,7% (20/30) пациентов находились в возрастном диапазоне 30–39 лет. Доля пациентов

без кровотечений за период наблюдения 26 недель при профилактике эмицизумабом 57,7% (15/26), 95%ДИ: 36,9; 76,6; при профилактике препаратами FVIII 7,7% (2/26), 95%ДИ: 0,9; 25,1 ($p=0,0003$), по историческим данным 11,5% (3/26), 95%ДИ: 2,4; 30,2 ($p=0,0047$). На 52 неделе наблюдения разница оставалась статистически значимой: 53,8% (14/26), 95%ДИ: 33,4; 73,4) против 7,7% (2/26), 95%ДИ: 0,9; 25,1) ($p=0,0005$). Годовой риск пролеченных кровотечений снизился на 93% ($OR=0,07$ (95%ДИ: 0,04; 0,13), $p=0,0043$), спонтанных кровотечений на 94% ($OR=0,06$ (95%ДИ: 0,03; 0,12), $p=0,0099$), гемартрозов, требующих терапии, на 93% ($RR=0,07$ (95%ДИ: 0,04; 0,12), $p=0,0057$) в сравнении с профилактикой препаратами FVIII. Кровоизлияния в суставы-мишени снизились на 95% на лечении эмицизумабом ($OR=0,05$ (95%ДИ: 0,03; 0,08, $p=0,0419$). Число нежелательных явлений (НЯ) сопоставимо на лечении препаратами FVIII и эмицизумабом: 66,7% (20/30) и 69,2% (18/26) соответственно. У большинства пациентов наблюдались НЯ легкой и умеренной выраженности на обоих видах терапии. Тяжелые НЯ наблюдались у 13,3% (4/30) пациентов при применении препаратов FVIII и у 11,5% (3/26) после перевода на эмицизумаб. Жизнеугрожающих НЯ и смертельных случаев не зарегистрировано.

Заключение. Эмицизумаб показал достоверное снижение числа всех кровотечений, в том числе спонтанных и кровотечений в суставы-мишени в сравнении с предшествующей профилактической терапией препаратами FVIII. Безопасность терапии эмицизумабом сопоставима с терапией препаратами FVIII.

Зубарев А. Е., Фидарова З. Т., Лучкин А. В., Латышев В. Д., Бессмертный Д. К., Абрамова А. В., Троицкая В. В., Лукина Е. А., Михайлова Е. А.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ КРОЛИЧЬИМ АНТИТИМОЦИТАРНЫМ ГЛОБУЛИНОМ БОЛЬНЫХ ПРИОБРЕТЕННОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В многочисленных исследованиях доказана эффективность лошадиного антиtimoцитарного глобулина (лАТГ) в сравнении с кроличьим в программах лечения больных приобретенной апластической анемией (АА) на первом этапе лечения. Однако проведение курса терапии кроличьим АТГ (кАТГ) рассматривается в качестве альтернативной иммуносупрессии на последующих этапах.

Цель работы. Оценить эффективность применения Тимоглобулина в программе лечения больных приобретенной апластической анемией.

Материалы и методы. В исследование включено 8 больных АА, госпитализированных в ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава с диагнозом: *de novo* АА ($n=5$), рецидив АА ($n=2$), АА с ПНГсиндромом ($n=2$). Медиана возраста — 33 (21–39) года; соотношение Мужчин/Женщин: 3/5; по тяжести АА НАА/ТАА: 7/1; ПНГ клон выявлен у всех больных, с медианой 24,8 (0,1–99,7%); Всем больным проведен курс ИСТ Тимоглобулином в дозах 3,75 мг/кг/сут 1–5 дни.

Результаты и обсуждение. Инфекционные осложнения после курса развились у 87,5% ($n=7$): сепсис — у 3, пневмония — у 1, инвазивный легочный аспергиллез — у 1, герпесвирусная инфекция — у 1, фебрильная нейтропения — у 7. Общий ответ на лечение был достигнут у 4 больных, на момент проведения анализа: гематологическое улучшение $n=2$, частичная ремиссия $n=1$ (через 9 мес), полная ремиссия $n=1$ (через 6 мес). Одна больная с рецидивом тяжелой АА умерла от прогрессии инфекционных осложнений через 3 месяца. Троем не ответившим больным проведен повторный курс ИСТ лошадиным АТГ. Стоит отметить, что медиана времени госпитализации составила 90 (45–126) дней.

Заключение. Проведение курса ИСТ кАТГ наряду с эффективностью у больных с нАА сопряжено с высоким риском развития тяжелых инфекционных осложнений даже при нетяжелой форме апластической анемии.

Иругова Э. З., Выборных Д. Э. Соловьев М. В., Соловьева М. В., Арутюнян Н. К., Абакумова А. В., Крайзман А. А., Старцев А. А.,
Мамаева Е. А., Гемджян Э. Г., Менделеева Л. П.

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И БОЛЕВОЙ СИНДРОМ НА ФОНЕ БОРТЕЗОМИБ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. У большинства пациентов с множественной миеломой (ММ) отмечается болевой синдром на различных этапах диагностики и лечения. Значительное внимание среди причин появления боли уделяется периферической полинейропатии (ПН), индуцированной проводимой терапией. В опубликованной литературе частота возникновения бортезомиб-индуцированной ПН (БИПН) у больных ММ варьирует от 31 до 75%. На этом фоне возможна манифестация психических расстройств, таких как тревога и депрессия. По результатам некоторых исследований, частота данных расстройств достигает 50%.

Цель работы. Определить степень тяжести и характеристику болевого синдрома БИПН у пациентов с ММ на этапе первичной терапии, а также корреляцию психических расстройств с дескрипторами боли.

Материалы и методы. В исследование включено 22 больных ММ (16 женщин и 6 мужчин, медиана возраста 51 год), которые с января по октябрь 2023г ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ получали индукционную терапию бортезомиб-содержащими схемами, сопровождавшуюся симптомами ПН. Степень тяжести ПН классифицировалась в соответствии с критериями токсичности для нежелательных явлений Национального института рака США. Оценка болевого синдрома, психометрическое тестирование осуществлялись с использованием опросников боли Мак-Гилла и Pain Detect, шкалы катастрофизации боли, методики КОП-25, шкал депрессии и тревоги Бека (ШДБ и ШТБ).

Результаты и обсуждение. БИПН с болевым синдромом II степени была диагностирована у 17 (77%) больных, III степени — у 5 (23%),

при этом IV и V степень ПН не отмечалась ни в одном случае. При появлении выраженных нейротоксических эффектов у 27% больных была снижена доза бортезомиба, а у 45% — препарат отменен полностью. Лечение ПН II степени включало назначение адъювантов, а при ПН III степени с обезболивающей целью использовались наркотические препараты (18%). Оценка интенсивности боли по Pain Detect и сумма баллов по МакГиллу свидетельствовали о наличии нейропатического компонента боли, которая в 59% случаев была умеренной, в 32% — сильной, в 5% — сильнейшей и только в 4% — слабой. При оценке по шкале катастрофизации боли основные баллы приходились на такие параметры, как «мысленная жвачка» и «безнадежность». В то же время, результаты оценки боли по шкале «преувеличение» были низкими. Опросник КОП-25 выявил высокую степень приверженности лечению у 6 пациентов, еще у 6 — среднюю и у 10 — низкую степень. При психометрической оценке состояния пациентов по ШДБ была установлена прямая связь депрессии с болью (>10 баллов). При этом тревога по ШТБ не превышала значимый уровень (<20 баллов).

Заключение. БИПН с болевым синдромом II степени на индукционном этапе составила 77%, III степени — 23%. Нейротоксический эффект препарата в 27% случаев потребовал снижения дозы бортезомиба, а в 45% — полную отмену. Показано, что с болевым синдромом на фоне БИПН тесно сопряжены депрессивные расстройства, а также преобладание когнитивных и поведенческих аспектов катастрофизации болевых ощущений и низкая степень приверженности лечению.

Капорская Т. С., Князюк Н. Ф., Касьянова А. Д., Долинская Ю. В., Петрова Л. М.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ

ГБУЗ Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница

Введение. В современных условиях быстро меняющейся среды, связанной с непрерывными изменениями в нормативно-правовой базе, специалисты медицинской организации должны своевременно вносить изменения в свою деятельность

Цель работы. Представить опыт гематологического отделения ГБУЗ Иркутская орден «Знак почета» областная клиническая больница (ГБУЗ ИОКБ) по внедрению Приказа МЗ РФ от 31.07.2020 г. № 785н «Об утверждении требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности»

Материалы и методы. База исследования — гематологическое отделение ГБУЗ ИОКБ, внутренние документы отделения.

Результаты и обсуждение. Первая часть Приказа МЗ РФ №785н, которая касалась внутреннего контроля качества медицинской помощи (ВККМП), выстроена в гематологическом отделении ГБУЗ ИОКБ уже много лет. Стоит отметить, что ВККМП имеет четырехуровневый характер и в рамках проекта был усовершенствован путем автоматизации в информационной системе. Реализация второй части Приказа потребовала большего времени и касалась безопасности медицинской деятельности. Данное направление имеет особое значение для больных гематологического профиля, потому что они зачастую поступают с серьезными изменениями формулы крови, имеют сопутствующие коморбидные

состояния, создающие множество угроз для этого пациента. В должностные инструкции и положения об отделах внесены обязанности по обеспечению безопасности. Все сотрудники ознакомлены с Положением о внутреннем контроле качества и безопасности медицинской деятельности. На базе гематологического отделения проведена самооценка не только на требования Приказа №785н, но и на соответствия требованиям Предложений (практических рекомендаций) Росздравнадзора. В рамках реализации Приказа разработаны медицинские технологические стандарты, стандартные операционные процедуры, чек-листы, выполняется фиксация нежелательных событий. В информационную систему внедрены шкалы тяжести. Появилась возможность регистрировать и анализировать случаи падения. Учет нежелательных событий, который включает в себя учет клинических нежелательных событий, позволяет проводить их анализ и своевременно разрабатывать предупреждающие действия. Происходит непрерывный мониторинг наличия лекарственных препаратов и медицинских изделий, анализ побочных действий. Гематологическое отделение участвует в формировании сводного отчета по Приказу 785н раз в полгода. Принятие управленческих решений происходит путем разработки, внедрения корректирующих действий на основе выявленных несоответствий.

Заключение. Данные улучшения направлены на обеспечения безопасности пациента гематологического профиля.

Каримова Е. А., Желнова Е. И. Гришина Е. Ю., Зотина Е. Н., Якимец В. Н., Юсупова Э. Р., Кондратьев В. И., Яськова Е. А., Барях Е. А., Яцков К. В., Мисюрин Е. Н.

АУТО-ТСКК У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ДИАЛИЗ-ЗАВИСИМОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ»

Введение. Почечная недостаточность, в том числе диализ-зависимая, является частым осложнением множественной миеломы. На стандартных протоколах индукционной терапии независимость от диализа достигается у 20% пациентов. Выживаемость пациентов, находящихся на программном ГД, остается неудовлетворительной. Ауто-ТСКК является стандартом терапии для молодых пациентов с ММ, однако пациенты, находящиеся на программном ГД, часто исключаются из протоколов высокодозной терапии из-за риска токсичности, связанной с лечением.

Цель работы. Анализ эффективности и безопасности ауто-ТСКК у пациентов с диализ-зависимой ММ на опыте одного стационара.

Материалы и методы. За период с 2015 по 2022 г. в ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ» была выполнена ауто-ТСКК 14 пациентам, находящимся на гемодиализе. У 2 из них выполнена тандемная трансплантация. Согласно критериям ISS у 11 (78%) пациентов установлена III стадия. Мутации высокого цитогенетического риска выявлены у 2 пациентов. Индукционная терапия проводилась по стандартным схемам с включением бортезомиба и/или леналидомида. К моменту завершения индукционной терапии у 5 (36%) пациентов достигнута ПР, у 5 (36%) пациентов — ОХЧР, у 4 (28%) — ЧР. Мобилизация ПСКК проводилась циклофосфамидом 3 г/м² с последующей стимуляцией ГКСФ в дозе 5 мкг/кг, у 13 (93%) пациентов сборы были эффективны, одному пациенту проведена повторная мобилизация высокими дозами этопозида. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось мелфаланом в дозе 140 мг/м², 4 пациентам с целью усиления противоопухолевого эффекта к мелфалану добавлен бендамустин 200 мг/м².

Результаты и обсуждение. Медиана восстановления лейкоцитов составила 14 дней, восстановление тромбоцитов в стандартные сроки, но у 3 пациентов отмечено развитие персистирующей тромбоцитопении более 6 месяцев, что требовало проведения трансфузий тромбоконцентрата 1–2 раза в неделю, 1 пациент умер через 12 месяцев после ауто-ТСКК от геморрагического инсульта. Инфекционные осложнения представлены мукозитом 1–2 ст. (4 пац.), 3–4 ст. (10 пац.), некротической энтеропатией (9 пац.), пневмонией (3 пац.), сепсисом (7 пац.). Реактивация ВПГ 1,2, ВГЧ 6-го типа и ЦМВ инфекции была отмечена у 4 пациентов. Из неинфекционных осложнений выявлены желудочно-кишечное кровотечение (1 пац.) и токсическая кардиомиопатия (1 пац.). Трансплантат-ассоциированная летальность составила 0%. По результатам контрольного обследования на +100 день после ауто-ТСКК общая частота ответа (ПР+ОХЧР) составила 93% (13 пациентов), ПР — 64% (9 пациентов). У 8 (57%) пациентов достигнут

почечный ответ и независимость от гемодиализа. По отдаленным результатам (медиана наблюдения 41 (6 — 76) месяца): у 7 (50%) пациентов сохраняется ПР, ранний рецидив — 3 (21%) пациента, из них 2 умерли от прогрессии, поздний рецидив — 3 (21%) пациента. 8 (57%) пациентов остаются независимыми от ГД (одному из них выполнена АТП). 3-летняя общая выживаемость 78%, 3-летняя бессобытийная выживаемость 50%.

Заключение. Диализ-зависимая почечная недостаточность у пациентов с ММ не является противопоказанием к выполнению ауто-ТСКК. Проведение ауто-ТСКК способствует углублению гематологического ответа, а также достижению почечного ответа и независимости от гемодиализа.

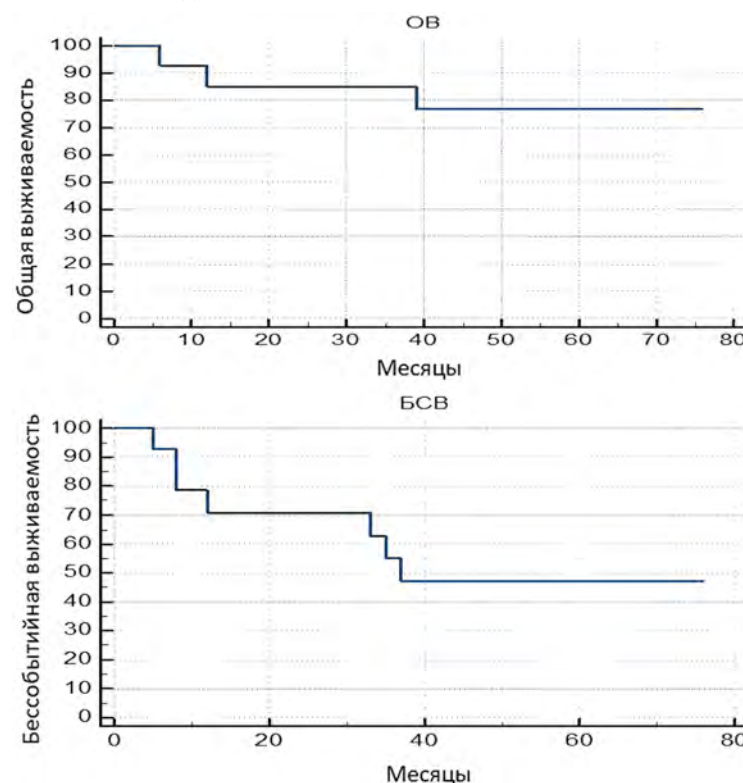


Рис.

Кашлакова А. И., Бидерман Б. В., Лукьянова И. А., Сидорова Ю. В., Бессмертный Д. К., Фидарова З. Т., Паровичникова Е. Н., Сударииков А. Б.

РАЗНООБРАЗИЕ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хотя различные мутации генов *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* могут встречаться у людей без злокачественных новообразований кроветворной ткани, их сравнительно часто выявляют у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ). Данные об их прогностической значимости у больных ОМЛ остаются противоречивыми.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости и разнообразие мутаций генов *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* у взрослых больных ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование было включено 67 взрослых больных *de novo* ОМЛ, получавших лечение в рамках унифицированного протокола «ОМЛ 21» в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с января 2019 по январь 2023 г. Медиана возраста составила 36 лет (18–59), соотношение мужчины:женщины = 14 : 53. Мутационный профиль генов *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* исследовали методом высокопроизводительного секвенирования в трёх точках: в дебюте заболевания ($n=67$), после 2-го курса терапии ($n=61$), в случае развития рецидива

($n=10$). Для выделения ДНК использовали аспират костного мозга. Учитывали только мутации с аллельной нагрузкой (VAF, Variant Allele Frequency) $\geq 3\%$. Синонимные однонуклеотидные замены и широкораспространённые полиморфизмы были исключены из анализа. Наличие мутаций с VAF $\geq 10\%$ было подтверждено с помощью секвенирования по Сэнгеру. Патогенность выявленных генетических вариантов оценивали с использованием открытых баз данных и разделяли на «патогенные» (П), «вероятно, патогенные» (ВП) или «варианты неопределённого значения» (НЗ).

Результаты и обсуждение. Мутации гена *DNMT3A* в дебюте заболевания были выявлены в опухолевых клетках у 31,3% больных ($n=21$), из них у 52,4% ($n=11$) мутации персистировали в процессе лечения. У трёх пациентов после 2-го курса терапии появились мутации, отсутствовавшие исходно. Всего выявлено 22 различных мутации гена *DNMT3A* в экзонах 8–10, 15–17, 20, 22, 23. Наиболее частой мутацией

была мутация «горячей точки» в R882H в 23 экзоне. Мутации *TET2* обнаружили у 11,9% (*n*=8) в дебюте заболевания, все они перестали выявляться в процессе терапии, однако у двух человек появились новые мутации. В рецидиве мутация была выявлена у одного больного. Всего выявлено 10 мутаций *TET2* в экзонах 3, 6, 10, 11. Мутации гена *ASXL1* были выявлены у 10,5% (*n*=7) больных перед началом лечения, из них у двоих мутации персистировали в процессе терапии. У двух больных появились новые мутации, не выявлявшиеся исходно. В рецидиве заболевания у одного человека появилась одна новая мутация. Всего выявлено 9 мутаций *ASXL1*, исследовали только 12 экзон. Спектр выявленных мутаций представлен в табл.

Заключение. У больных ОМЛ выявляют множество различных генетических нарушений в генах *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*. Чтобы ответить на вопрос об их прогностической значимости, необходимо продолжить изучение мутационного профиля опухолевых клонов у больных ОМЛ в динамике с учётом результатов терапии.

Таблица. Спектр выявленных мутаций генов DNMT3A, TET2, ASXL1

Ген	Экзоны	Выявленные мутации	Тип	Патогенность
DNMT3A	8	exon8:c.C1010T;p.S337L	MC	ВП
	9	exon9:c.T1022C;p.V341A	MC	НЗ
		exon9:c.1122+1G>A	SP	П
	10	exon10:c.G1136A;p.R379H A	MC	НЗ
		exon10:c.1238dupG;p.F414CДРС*7	СДРС	П
		exon10:c.G1126C;p.A376P	MC	ВП
	15	exon15:c.1742_1743ДЕЛ;p.W581*	НС	П
		exon15:c.C1671G;p.C557W	MC	НЗ
	16	exon16:c.A1889G;p.K630R	MC	НЗ
	17	exon17:c.C2026T;p.R676W	MC	НЗ
	18	exon18:c.C2086T;p.Q696X	НС	П
		exon18:c.G2120A;p.G707D	MC	П
	19	exon19:c.C2245T;p.R749C	MC	П

Ген	Экзоны	Выявленные мутации	Тип	Патогенность
DNMT3A	19	exon19:c.2269_2270иHCGAGA;p.N757RСДРС*9	СДРС	П
		exon19:c.2189ДЕЛТ;p.L730PСДРС*49	СДРС	П
		exon19:c.2193_2195ДЕЛТ;p.F732ДЕЛ	ДЕЛ	ВП
		exon19:c.C2222T;p.A741V	MC	ВП
		exon19:c.2174-1G>A	SP	ВП
	20	exon20:c.A2401G;p.M801V	MC	НЗ
	22	exon22:c.A2500G;p.T834A	MC	ВП
TET2	23	exon23:c.G2645A;p.R882H	MC	П
		exon23:c.C2711T;p.P904L	MC	П
	3	exon3:c.2346_2347ДЕЛТ;p.E783MСДРС*5	СДРС	П
		exon3:c.C2961A;p.C987X	НС	П
		exon3:c.T1217C;p.L406P	MC	НЗ
		exon3:c.A2111G;p.N704S	MC	НЗ
		exon3:c.T3347C;p.I1116T	MC	НЗ
	6	exon6:c.C3781T;p.R1261C	MC	НЗ
	10	exon10:c.4312dupA;p.R1440TСДРС*38	СДРС	П
	11	exon11:c.C5680A;p.P1894T	MC	П
		exon11:c.5446_5449ДЕЛHиHCGTCGAGTAGA;p.L1816VСДРС*6	СДРС	ВП
ASXL1	12	exon11:c.A4627T;p.R1543X	НС	П
		exon12:c.G1958A;p.G653E	MC	П
		exon12:c.G2236A;p.A746T	MC	П
		exon12:c.T1780C;p.C594R	MC	П
		exon12:c.1888_1910ДЕЛТ;p.E635RСДРС*15	СДРС	П
		exon12:c.2287ДЕЛТ;p.L764YСДРС*8	СДРС	П
		exon12:c.1978_1979ДЕЛHиHCC;p.G660PСДРС*43	СДРС	П
		exon12:c.C2309A;p.S770X	НС	П
		exon12:c.A1853G;p.K618R	MC	П
		exon12:c.G1955A;p.G652D	MC	П

Примечание: MC — миссенс-мутации; SP — мутации сайта сплайсинга; СДРС — мутации со сдвигом рамки считывания; НС — нонсенс-мутации; ДЕЛ — делеции без сдвига рамки считывания.

Кашаццева Н. А., Рехтина И. Г., Менделеева Л. П.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕНАЛИДОМИДСОДЕРЖАЩИХ ПРОГРАММ В ТЕРАПИИ РОЕМС-СИНДРОМА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. РОЕМС-синдром (P — polyneuropathy, O — organomegaly, E — endocrinopathy, Mmonoclonal protein, S — skin changes) — редкая плазмоклеточная опухоль с паранеопластическими проявлениями.

Цель работы. Проанализировать собственные результаты терапии пациентов с РОЕМС-синдромом.

Материалы и методы. За период 2019–2023 гг. проведено лечение 6 пациентам с РОЕМС-синдромом, м:ж 4:2, медиана возраста 45,5 (38–67). Диагноз устанавливали на основании общепринятых критериев [D'Sa S et al, 2022; NCCN Guidelines, V 1.2023]. Терапию проводили по леналидомидсодержащим программам (леналидомид, циклофосфамид, дексаметазон — 5 пациентов, даратумумаб, леналидомид, дексаметазон — 1 пациент). Длительность терапии составляла 1 год.

Результаты и обсуждение. Клинические данные пациентов в дебюте заболевания приведены в табл. У всех пациентов диагноз был установлен через 25 (9–32) месяцев от первых признаков заболевания. Обращало внимание сильное похудание (до кахексии), тяжелая полинейропатия (3 пациента поступили в инвалидном кресле, остальные трое перемещались с опорой в пределах комнаты, 2 принимали наркотические анальгетики). У трех больных наблюдался выраженный асцит (10–15 л жидкости в брюшной полости), в связи с чем выполняли лапароцентезы. При дополнительном обследовании во всех случаях отмечалась секреция парапротеина с изотипом легкой цепи лямбда. У 5 из 6 пациентов число плазматических клеток в костном мозге было в пределах нормальных значений. После противоопухолевой терапии у всех пациентов был достигнут гематологический ответ (ГО), в т.ч. полный ответ (ПО) — у 2 пациентов, очень хороший частичный ответ (ОхЧР) — у 3, частичный ответ (ЧО) — у 1 пациента. Отчетливое клиническое улучшение наблюдалось только у пациентов с глубоким ГО (ПР и ОхЧР). В течение первых двух курсов терапии регрессировал отечный синдром. Через 6 мес. лечения отмечалось восстановление массы тела (на 10–20 кг), улучшение

неврологического статуса в виде регресса болевого синдрома в конечностях, уменьшения парестезий, улучшения моторики. Несмотря на сохранение неврологического дефицита все пациенты стали способны себя обслуживать и самостоятельно передвигаться. После окончания терапии наблюдалось уменьшение размеров вовлеченных внутренних органов, регресс изменений на коже, снижение фактора роста эндотелия сосудов до нормальных значений.

Заключение. Леналидомидсодержащие программы высокоэффективны у пациентов с РОЕМС-синдромом. Глубокий гематологический ответ и клиническое улучшение были достигнуты у 5 (83%) из 6 больных. Однако после окончания терапии сохранялся неврологический дефицит как причина инвалидизации этих пациентов.

Таблица. Характеристика пациентов с РОЕМС-синдромом (n=6)

Клинико-лабораторные параметры	Значение
Демиелинизирующая полинейропатия, число пациентов (%)	6 (100%)
Вид парапротеина, число пациентов (%)	
· GL медиана	2 (33%)
· AL медиана	4 (67%)
Количество парапротеина в сыворотке, медиана, г/л	4,7 (0,1–14,9)
Число плазматических клеток в костном мозге, медиана (%)	1,3 (0–17,4)
Болезнь Кастлемана, число пациентов (%)	3 (50%)
Очаги остеосклероза, число пациентов (%)	6 (100%)
Содержание фактора роста эндотелия сосудов, медиана, пг/мл	804 (105–1270)
Органомегалия, число пациентов (%)	
· гепатоспленомегалия	6 (100%)
· лимфаденопатия	5 (83%)
Отеки (периферические, полостные), число пациентов (%)	6 (100%)
Эндокринопатия, число пациентов (%)	
· гипотиреоз	5 (83%)
· надпочечниковая недостаточность	4 (67%)
· половая дисфункция	4 (67%)
Кожные изменения (гиперпигментация, гипертрихоз, акроцианоз), число пациентов (%)	6 (100%)
Отек диска зрительного нерва, число пациентов (%)	4 (67%)
Потеря массы тела, число пациентов (%)	5 (83%)
Легочная гипертензия, число пациентов (%)	2 (33%)

Килина Д. А.¹, Антонюк Е. В.¹, Шевелина В. Р.¹, Решетова А. И.¹, Ломаиа Э. Г.¹, Моторин Д. В.², Калинина О. В.¹

ПРЕДИКТИВНАЯ СПОСОБНОСТЬ АЛГОРИТМОВ PIRCHE, HLA-EMMA, HLA-Machmaker ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ РТПХ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Введение. Увеличение количества аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и внедрение новых режимов профилактики реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) расширили возможность проводить трансплантации от частично совместимых неродственных доноров. Подбор оптимального донора является сложным процессом, требующим углубленного анализа несоответствий в вариантах аллелей системы HLA. Различные варианты аллелей в одном HLA-локусе имеют различный набор HLA-эпитопов, которые могут быть представлены на поверхности антиген-презентирующих клеток (АПК). В настоящее время разработаны несколько алгоритмов определения потенциального риска развития РТПХ на основании данных HLA-типирования, в частности, PIRCHE (www.pirche.org) анализирует количество несовпадающих HLA-эпитопов; HLA-Machmaker (www.epitopes.net) и HLA-EMMA (www.hla-emma.com) оценивают общее количество несовпадающих эпитопов и единичных аминокислот, доступных растворителю, соответственно.

Цель работы. Изучить возможности трех алгоритмов PIRCHE, HLA-EMMA, HLA-Machmaker как инструментов для прогнозирования потенциального риска развития РТПХ при неродственной алло-ТГСК с различной степенью совместимости донора и реципиента.

Материалы и методы. В исследовании проанализировано 74 случая алло-ТГСК с различной степенью совместимости по генам HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, проведенных от неродственных доноров в НМИЦ им. Алмазова с 2015 по 2023 годы (рис. 1). Типирование генов HLA проводили методом SBT с использованием коммерческих наборов: Protrans S4 (Protrans, Германия) и AlleleSEQ®HLA (GenDX, Нидерланды). Статистический анализ взаимосвязи переменных оценивали с помощью библиотек Python Pandas 2.1.3, SciPy 1.10.1 и Scikit-learn 1.3.2.

Результаты и обсуждение. На основе анализа ROC-кривых были определены пороговые значения для каждого из критериев (рис. 2, табл.). Риск развития острой РТПХ достоверно определяли все алгоритмы, точность модели на основании коэффициента PIRCHE-II > 4 составила 73,9%, odds ratio=4. Риск развития острой РТПХ I-II степеней достоверно определяли алгоритм HLA-Machmaker > 1 и сумма коэффициентов PIRCHE-II и HLA-Machmaker > 3, при этом предсказательная сила этих моделей одинаковая (69,6% точности, odds ratio=2,4). Риск развития острой РТПХ III-IV степени наиболее точно идентифицировал алгоритм PIRCHE-I > 1, обладающий точностью модели 91,3% и odds ratio=2,5. Внутри когорты реципиентов с частичной совместимостью достоверной связи с развитием РТПХ не наблюдалось ни для одного из алгоритмов, что может быть обусловлено малой выборкой. Также статистически значимой связи с развитием хронической РТПХ не наблюдалось ни для одного из алгоритмов.

Заключение. Информативными предикторами риска развития острой РТПХ являются

алгоритмы PIRCHE, HLA-Machmaker и их комбинации, однако они не позволяют однозначно определить степень РТПХ. При этом, ни один из алгоритмов не информативен как предиктор риска развития хронической РТПХ. Пороговые значения, полученные в данной работе, могут быть рекомендованы в качестве дополнительного параметра при выборе несовместимого неродственного донора для алло-ТГСК.

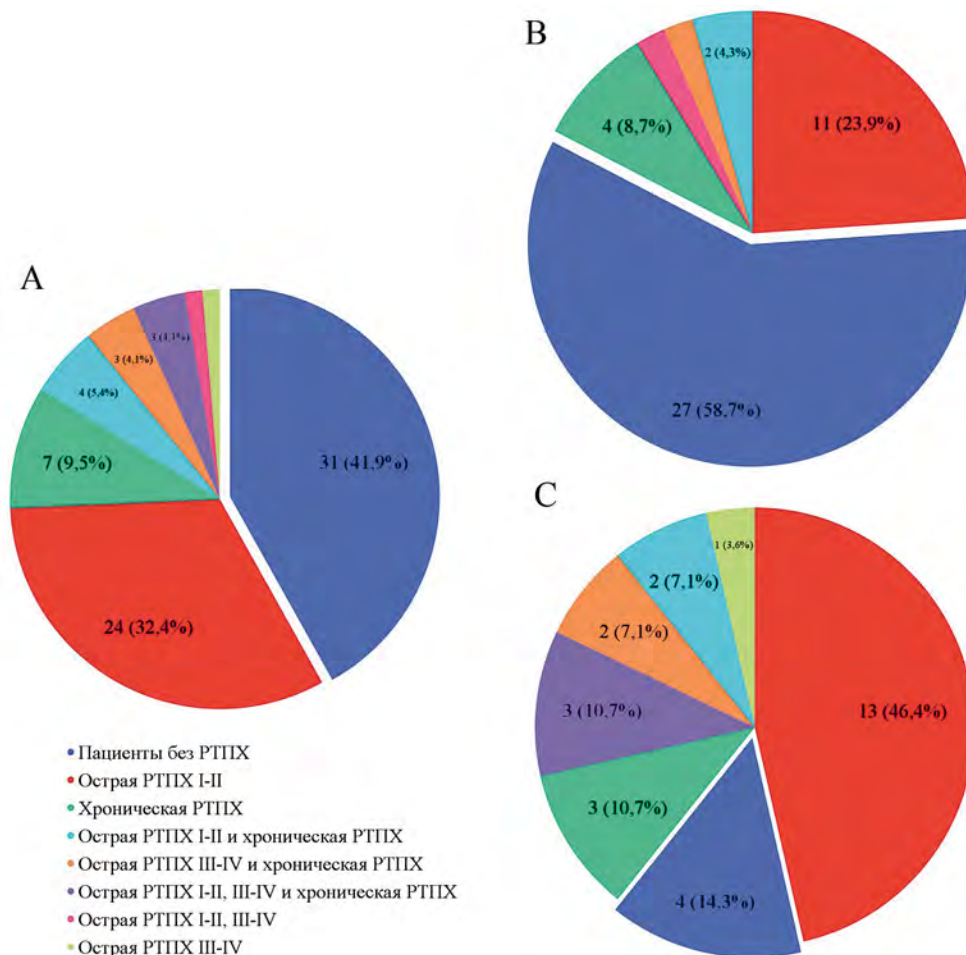


Рисунок 1. Частота встречаемости острой и хронической РТПХ у пациентов при неродственной алло-ТГСК с полной (В) и частичной (С) совместимостью аллелей генов HLA-A, B, C, DRB1, DQB1. (А) вся когорта пациентов.

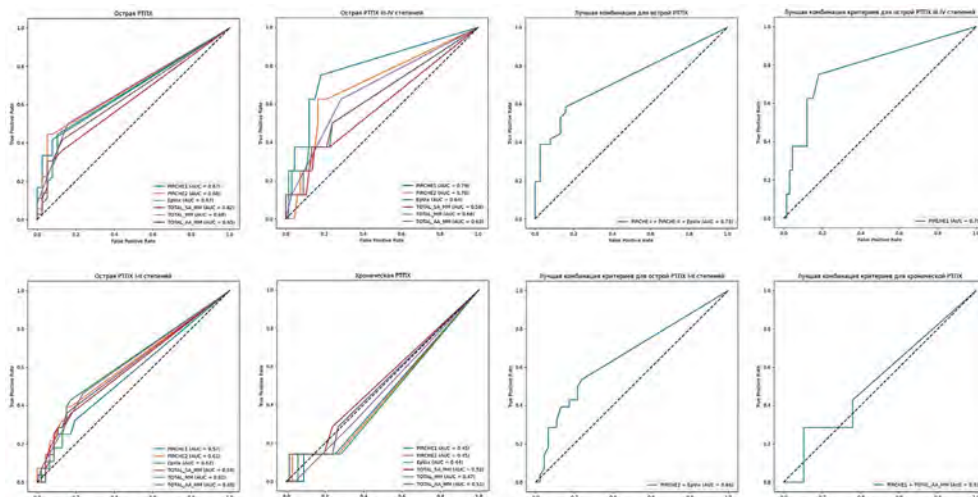


Рисунок 2. ROC-кривые для всех исследуемых критериев и их лучших комбинаций, позволяющих предсказывать риск развития РТПХ. PIRCHE-I и PIRCHE-II - критерии количества несовпадающих HLA-эпитопов, распознаваемых рецепторами HLA класса I и II на АПК реципиента, соответственно (PIRCHE); EpVix - количество несовпадающих эпитопов (HLA-Machmaker); TOTAL_SA_MM - количество несовпадающих единичных аминокислот, доступных растворителю (HLA-EMMA); TOTAL_MM - количество аллельных и

Таблица. Взаимосвязь значений критериев PIRCHE-I, PIRCHE-II, HLA-Matchmaker, HLA-EMMA и их комбинации с развитием каждого типа РТПХ

Группы*	PIRCHE-I ≤1**	PIRCHE-I >1	P-value***	PIRCHE-II ≤4	PIRCHE-II >4	P-value	HLA-match- maker ≤1	HLA-match- maker >1	P-value	HLA- EMMA ≤3	HLA- EMMA >3	P-value	(PIRCHE-II+ HLA-matchmaker) ≤3	(PIRCHE-II+ HLA-matchmaker) >3	P-value
Острая РТПХ (n=36)	24 (66,7%)	12 (33,3%)	0,009	22 (61,1%)	14 (38,9%)	0,0005	22 (61,1%)	14 (38,9%)	0,006	27 (75%)	9 (25%)	0,023	17 (47,2%)	19 (52,8%)	0,0007
Острая РТПХ I–II (n=28)	21 (75%)	7 (25%)	0,55	19 (67,9%)	9 (32,1%)	0,14	17 (60,7%)	11 (39,3%)	0,03	21 (75%)	7 (25%)	0,09	14 (50%)	14 (50%)	0,02
Острая РТПХ III–IV (n=8)	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0,007	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0,01	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0,393	6 (75%)	2 (25%)	0,34	3 (4,0%)	5 (6,8%)	0,103
Хроническая РТПХ (n=7)	6 (85,7%)	1 (14,3%)	1,0	6 (85,7%)	1 (14,3%)	1,0	6 (85,7%)	1 (14,3%)	1,0	6 (85,7%)	1 (14,3%)	1,0	5 (6,8%)	2 (2,7%)	1,0

Примечание: * в случае присутствия у пациентов комбинаций степеней и типов РТПХ, пациент был учтен в группе с более тяжелой степенью РТПХ, при сочетании острой и хронической, пациент был учтен в группе острой РТПХ, ** пороговое значение критерия, рассчитанное на основании ROC-кривой. *** анализ проведен с использованием точного критерия Фишера при сравнении соответствующего показателя у пациентов без РТПХ.

Корсакова Н. Е.¹, Капустин С. И.², Ефремова Е. В.¹, Силина Н. Н.¹, Романенко Н. А.¹

ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ПЛАЗМЕННЫХ ФАКТОРОВ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ МИЕЛОФИБРОЗОМ

¹ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, ²СПбГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»

Введение. Тромбозы представляют одну из наиболее существенных клинических проблем при Rh-негативных миелопролиферативных новообразованиях (МПН), таких как истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). При этом наибольшая частота тромботических событий характерна для больных ИП и ЭТ, в то время как пациентов с ПМФ отличает склонность к развитию как тромботических, так и геморрагических осложнений. Кроме характеристик клеточного состава крови, предрасположенность к тем или иным гемостатическим нарушениям может быть связана с особенностями аллельного полиморфизма генов факторов гемостаза, ассоциированными с изменением активности процессов тромбообразования.

Цель работы. Оценить особенности распределения генотипов по аллельным вариантам генов плазменных факторов гемостаза, ассоциированных с процессами фибринообразования и фибринолиза, в группе пациентов с ПМФ.

Материалы и методы. Исследование включало 20 больных ПМФ и 58 пациентов других нозологий МПН (33 ИП, 25 ЭТ) в качестве группы сравнения. Контрольная группа (КГ) состояла из 200 практически здоровых лиц без установленных тромбозов в анамнезе. Среди обследованных больных тромботические осложнения в анамнезе имели 5 (25,0%) пациентов с ПМФ, 12 (36,4%) с ИП и 8 (32,0%) с ЭТ. Геморрагические проявления были отмечены у 4 (20,0%) больных ПМФ и у 3 (9,1%) пациентов с ИП. Проводили выявление аллельных вариантов генов, кодирующих коагуляционные факторы I (FIA 4266 A/G, FI-B 455 G/A), XII (FXII 46 C/T), XIII (FXIII-A 163 G/T) и компоненты системы фибринолиза: тканевой активатор плазминогена (TPA 311 bp Ins/Del) и ингибитор активатора плазминогена I типа (PAI-I 675 4G/5G). Идентификацию аллельных вариантов осуществляли при помощи метода ПЦР-ПДРФ. Для оценки степени различий частоты встречаемости (ЧВ) генотипов между группами использовали точный критерий Фишера и коэффициент «отношения шансов» (OR) с 95% доверительным интервалом (CI) (Statistica 10.0). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Особенностью, характерной для больных ПМФ, оказалось существенное повышение доли гомозиготных носителей варианта 46T FXII относительно как здоровых

лиц (OR=3,60; 95%CI 1,05–12,32; $p=0,05$), так и пациентов других нозологий (табл.). Также группу больных ПМФ отличало увеличение ЧВ генотипа 163GG FXIII-A и снижение доли гетерозигот 163 GT FXIII-A при сравнении с КГ (OR=2,48; 95%CI 0,92–6,71; $p=0,10$ и OR=0,40; 95%CI 0,14–1,14; $p=0,10$, соответственно) и пациентами с ИП и ЭТ (табл.1). Доли гомозиготных носителей аллелей 4G и 5G 675 PAI-I среди больных ПМФ имели близкие значения с некоторым увеличением последних, в то время как в других группах доли гомозигот 675 4G/4G в 2 и более раз превосходили ЧВ генотипа 675 5G/5G (табл.).

Закключение. Группу больных ПМФ отличали особенности распределения генотипов по аллельным вариантам FXII 46C/T, FXIII-A 163G/T и PAI-I 675 4G/5G, что может вносить вклад в характеристики гемостатического статуса, а также процессы миелопролиферации и развитие фибротических изменений.

Таблица. Распределение генотипов по аллельным вариантам генов компонентов плазменного гемостаза у пациентов с различными нозологическими формами МПН и в контрольной группе

Ген, полиморфизм	Генотип	n (частота встречаемости, %)			ПМФ vs ИП+ЭТ	
		Контрольная группа (n=200)	ИП + ЭТ (n=58)	ПМФ (n=20)	OR (95% CI)	p
FI-A, 4266 A/G	4266 AA	102 (51,0)	33 (56,9)	9 (45,0)	0,620 (0,223–1,724)	0,439
	4266 AG	87 (43,5)	18 (31,0)	9 (45,0)	1,818 (0,641–5,154)	0,285
	4266 GG	11 (5,5)	7 (12,1)	2 (10,0)	0,810 (0,154–4,261)	1,000
FI-B, 455 G/A	455 GG	111 (55,5)	38 (65,5)	12 (60,0)	0,789 (0,277–2,246)	0,788
	455 GA	73 (36,5)	17 (29,3)	7 (35,0)	1,299 (0,442–3,820)	0,779
	455 AA	16 (8,0)	3 (5,2)	1 (5,0)	0,965 (0,095–9,844)	1,000
FXII, 46 C/T	46 CC	96 (48,0)	24 (41,4)	7 (35,0)	0,763 (0,265–2,195)	0,792
	46 CT	91 (45,5)	31 (53,4)	9 (45,0)	0,713 (0,257–1,978)	0,607
	46 TT	13 (6,5)	3 (5,2)	4 (20,0)*	4,583 (0,928–22,637)	0,067
FXIII-A, 163 G/T	163 GG	97 (48,5)	29 (50,0)	14 (70,0)	2,333 (0,788–6,913)	0,192
	163 GT	91 (45,5)	24 (41,4)	5 (25,0)	0,472 (0,151–1,475)	0,284
	163 TT	12 (6,0)	5 (8,6)	1 (5,0)	0,558 (0,061–5,086)	1,000
PAI-I, 675 4G/5G	675 4G/4G	68 (34,0)	19 (32,8)	4 (20,0)	0,513 (0,151–1,747)	0,396
	675 4G/5G	96 (48,0)	31 (53,4)	11 (55,0)	1,065 (0,384–2,955)	1,000
	675 5G/5G	36 (18,0)	8 (13,8)	5 (25,0)	2,083 (0,592–7,327)	0,300
TPA, 311 bp Ins/Del	Ins/Ins	53 (26,5)	20 (34,5)	4 (22,2)	0,543 (0,158–1,869)	0,396
	Ins/Del	94 (47,0)	27 (46,5)	11 (61,1)	1,804 (0,613–5,308)	0,419
	Del/Del	53 (26,5)	11 (19,0)	3 (16,7)	0,855 (0,210–3,475)	1,000

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой

Костин А. И., Буланов А. Ю., Клычникова Е. В., Сергеева Е. И., Набатчикова Н. А., Чиркова К. С.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЗАГОТОВКИ КРИОПРЕЦИПИТАТА ИЗ ПУЛИРОВАННОЙ ПАТОГЕНРЕДУЦИРОВАННОЙ ПЛАЗМЫ

ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Введение. Криопреципитат (КП) является криоглобулиновой фракцией плазмы человека. Данный компонент крови содержит повышенные концентрации фибриногена, ф. Виллебранда, VIII фактора, XIII фактора, фибронектина, а также тромбоцитарные микрочастицы. Трансфузии криопреципитата являются неотъемлемой частью лечения приобретенной коагулопатии вследствие массивной кровопотери при политравме, во время кардиохирургических вмешательств, других клинических ситуациях, а также как вспомогательный метод купирования кровотечений при некоторых врожденных коагулопатиях. В настоящее время распространен способ получения и клинического применения криопреципитата из отдельных доз

карантинизированной плазмы в объеме 30–40 мл. Также применяется технология пулирования 5–6 идентичных по группе крови доз криопреципитата в 1 контейнер с целью оптимизации его применения. Описано использование дополнительной обработки КП с помощью технологий патогенредукции (ПР) [Backholer L, 2016, Галстян Г.М. и соавт, 2020, Момот А.П. и соавт, 2020].

Цель работы. Стандартизировать технологию заготовки лечебной дозы криопреципитата из пулированной патогенредуцированной плазмы.

Материалы и методы. Проведен контроль качества заготовки КП. В качестве сырья была использована аферезная плазма 48

регулярных доноров. Плазма, заготовленная методом афереза, в объеме 650 мл, была подвергнута процедуре ПР с амотосаленом, аликвотирована на дозы, которые в последующем были заморожены. После получения результатов исследований на гемотрансмиссивные инфекции, холодного оттаивания и центрифугирования при $+4^{\circ}\text{C}$, полученные дозы криопреципитата по 40 мл были объединены в пул от одного донора (3 дозы — 120мл) и в последующем от двух ABO(Rh)-идентичных доноров (6 доз — 240мл). Всего было заготовлено 24 КП из пулированной ПР плазмы (12 пулированных КП по модифицированной — 1 группа и другие 12 по стандартной методике — 2 группа). До донации, на различных стадиях процессинга и в конечном продукте — определялось содержание фибриногена, ф. Виллебранда, VIII и XIII факторов свертывания.

Результаты и обсуждение. Доля сохранения фибриногена в готовом к использованию пулированном КП по отношению к исходному сырью (аферезной плазме) составила 39,7 и 33,5% ($p=0,04$)

соответственно при модифицированной и обычной технологии заготовки КП из пулированной ПР плазмы, что демонстрирует более удачный процессинг, примененный в 1 группе наблюдений. Содержание фибриногена в пулированном КП (6 доз — 240 мл) было значимо выше 1-й группе 1480 мг (910–2060) против 1140 мг (840–1640) во 2-й группе ($p=0,02$). Содержание фактора XIII, ME в готовом КП также было выше в 1-й группе 359 против 274 ($p=0,006$), тогда как содержание фактора VIII и ф. Виллебранда значимо не отличалось в сравниваемых группах. На каждую этикетку готового к выдаче пулированного КП было вынесено количество фибриногена, мг.

Закключение. Разработана модифицированная технология заготовки КП из пулированной патогенредуцированной плазмы, позволяющая сохранить максимальное количество фибриногена и фактора XIII. Регистрация дозы фибриногена на этикетке позволяет стандартизировать производство и клиническое применение нового компонента крови при определении лечебной дозы в мг/кг.

Котова Е. С., Алешина О. А., Ершов А. А., Якутик И. А., Чабая Ю. А., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Никифорова К. А., Исинова Г. А., Васильева А. Н., Грибанова Е. О., Кузьмина Л. А., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Соколов А. Н., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Бидерман Б. В., Двирнык В. Н., Куликов С. М., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С *BCR::ABL1*-ПОДОБНЫМ ОСТРЫМ В-ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Надолго *BCR::ABL1*-подобного острого В-лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) взрослых приходится 25%. В 50% случаев при этом подтипе В-ОЛЛ выявляют изменения в пути JAK/STAT, в 13%-в классе ABL, в 4%-мутации в пути RAS и в 13%-другие аномалии. Выявление делеций гена IKZF1 — дополнительный неблагоприятный прогностический фактор у этих больных. Доказано, что у больных с *BCR::ABL1*-подобным В-ОЛЛ выявляется минимальная остаточная болезнь (МОБ) по окончании индукционной терапии при применении стандартных схем лечения. Перспективной терапевтической опцией у этих больных является включение таргетных препаратов и/или моноклональных антител в химиотерапевтические программы. Показания к выполнению трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у больных, получивших таргетную терапию и достигших МОБ негативного статуса, являются дискуссионными.

Цель работы. Сравнить эффективность применения блинатумаба у больных с персистенцией МОБ на 70 день на протоколах ОЛЛ-2016/ОЛЛ-2016m в зависимости от наличия маркеров *BCR::ABL1*-подобного В-ОЛЛ.

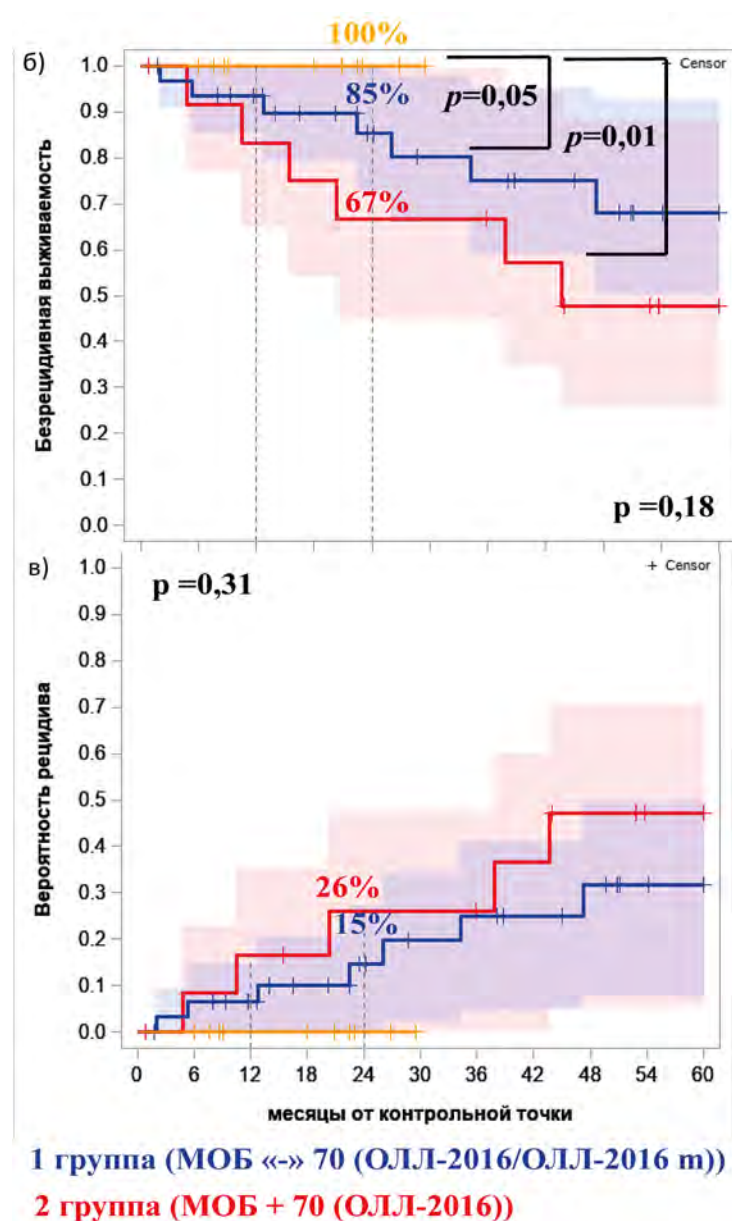
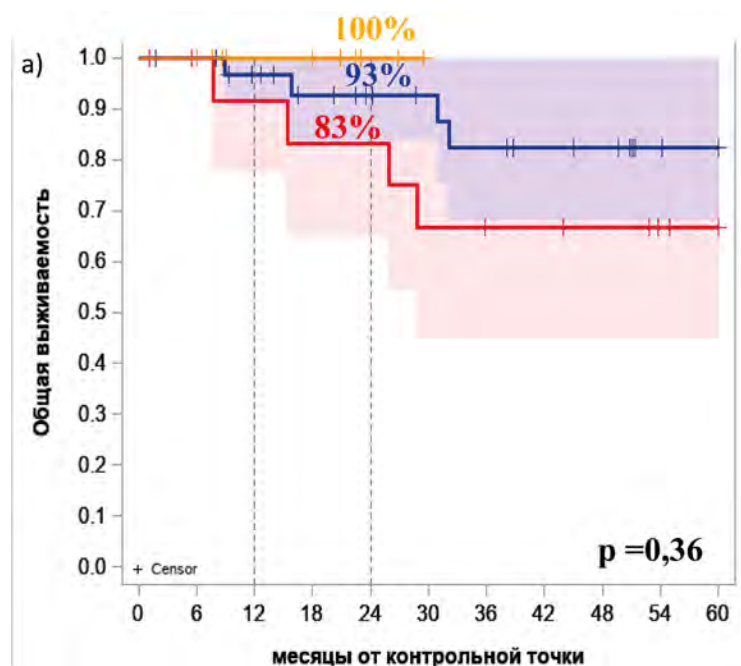


Рис. Долгосрочные результаты выживаемости у больных Rh-негативными острым В-лимфобластным лейкозом и *BCR::ABL1*-подобным острым В-лимфобластным лейкозом, в зависимости от статуса по минимальной остаточной болезни на 70 день протоколов ОЛЛ-2016/ОЛЛ-2016m

Материалы и методы. В исследование было включено 74 больных (м:ж 42(57%):32(43%)) с *de novo* Rh-негативным В-ОЛЛ, которым проводили лечение по протоколам ОЛЛ-2016/ОЛЛ2016m в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с января 2017 по июнь 2023 г. Медиана возраста — 29 (18–55) лет. В зависимости от МОБ-статуса на 70-й день 63 больных получили лечение: 39 больных с МОБ-негативным статусом-ОЛЛ2016/ОЛЛ-2016m (1-я группа), 13 — с МОБ-позитивным статусом-ОЛЛ-2016 (2-я группа), 11 — с МОБ-позитивным статусом-ОЛЛ-2016m (3-я группа). Всем больным из 3 группы были выполнены FISH (*ABLI*, *PDGFR*, *PDGFRB*, *JAK2*, *CRLF2*) и молекулярное (*NRAS*, *KRAS*, *IKZF1*) исследования.

Результаты и обсуждение. На 70-й день по протоколам ОЛЛ-2016/ОЛЛ-2016m костномозговая ремиссия заболевания была достигнута у 63 (85%) больных: МОБ-негативный статус-у 39 (62%), МОБ-позитивный-у 24 (38%). У 8 (11%) больных-рефрактерное течение заболевания, смена иммунологического варианта-у 1 (1%), рецидив на фоне лечения-у 1 (1%), смена протокола-у 1 (1%). У 5 (38%) из 13 больных были выявлены маркеры *BCR::ABLI*-подобного В-ОЛЛ:

у 2—*CRLF2*, у 2—*KRAS* и у 1—*NRAS*. У всех больных с *CRLF2* выявлена делеция *IKZF1*. Двухлетняя общая и безрецидивная выживаемость (БРВ) у больных в группах 1 vs 2 vs 3 в зависимости от МОБ-статуса 93% vs 83% vs 100% ($p=0,36$) и 85% vs 67% vs 100% ($p=0,18$) соответственно (рис. 1а, б). Вероятность развития рецидива в группах 1 vs 2 vs 3 составила 15% vs 26% vs 0%, $p=0,31$ (рис. 1в). Все больные из 3 группы достигли МОБ-негативного статуса по заболеванию после 1 курса блинатумомба, а из 2—12 из 13 больных, $p=0,35$. Ни у одного больного из 3 группы не был диагностирован рецидив заболевания, а во 2—у 4, $p=0,04$. Алло-ТГСК не была выполнена ни одному больному из 3 группы, а во второй-4, $p=0,04$. У 4 (31%) больных из 2 группы наступила смерть в результате рецидива заболевания, причем у 3 из них после алло-ТГСК.

Закключение. Применение блинатумомба у больных с *BCR::ABLI*-подобным В-ОЛЛ позволило полностью элиминировать опухолевый клон и достичь сопоставимых результатов выживаемости, как и у больных с МОБ-негативным статусом по окончании индукционной терапии.

Коцелябина П. В.¹, Иванов А. С.², Лепик К. В.², Федорова Л. В.², Чекалов А. М.², Лепик Е. Е.², Смыкова О. Г.², Борзенкова Е. С.², Кондакова Е. В.², Моисеев И. С.², Михайлова Н. Б.², Кулагин А. Д.²

ЗНАЧЕНИЕ РЕДУКЦИИ ДОЗ РЕЖИМА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ

¹НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ²НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой

Введение. Дозовый режим высокодозной химиотерапии (ВДХТ), являющийся ключевым терапевтическим компонентом аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), установлен эмпирически и может быть снижен в клинических ситуациях сопутствующей патологии. Однако данные о влиянии сниженных доз ВДХТ на результаты ауто-ТГСК у пациентов с лимфомами ограничены.

Цель работы. В данном исследовании мы оценили исходы ауто-ТГСК у пациентов с рефрактерными/рецидивирующими (р/р) лимфомами при использовании ВДХТ в редуцированной и полной дозе.

Материалы и методы. Было проведено одноцентровое когортное исследование с включением пациентов с р/р лимфомами, которым была выполнена ауто-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой в период с 2008 по 2023. Были исключены пациенты с отсутствующими данными и те, кому невозможно было подобрать пару в процессе сопоставления группы контроля и исследования. К пациентам, перенесшим ауто-ТГСК с ВДХТ в редуцированной дозе (группа 1, $n=50$) были подобраны пациенты, получившие ВДХТ в полной дозе (группа 2, $n=50$). Факторами сопоставления были возраст, ответ заболевания на момент ауто-ТГСК, количество CD34+ клеток в трансплантате и тип лимфомы. Режимы кондиционирования включали ВеЕАМ (с бендамустином) и ВЕАМ (с кармустином). В группе 1 редукция доз нескольких препаратов наблюдалась у 54% ($n=27$) пациентов, только этопозида — у 22% ($n=11$), цитарабина — у 16 ($n=8$), бендамустина или мелфалана у 4% ($n=2$). Медиана снижения дозы этопозида составила 50% (25–75%), бендамустина — 20% (15–25%), цитарабина — 50% (25–100%), мелфалана — 29% (11–85%). Наша гипотеза заключалась в том, что пациенты в группах 1 и 2 могут не иметь различий в 3-летней общей и беспрогрессивной выживаемости (ОВ, БПВ). Анализ проводился в RStudio (v2022.07.2).

Результаты и обсуждение. Исследование включало 100 пациентов (50 пациентов в группе 1 и 50 в группе 2), из которых 94 наблюдались ретроспективно, 6 — проспективно. Группы были сбалансированы по основным характеристикам (табл.). Медиана времени приживления нейтрофилов (15 и 14 дней, $p=0,36$) и тромбоцитов (13 и 16 дней, $p=0,14$) была одинаковой в группах. Не было продемонстрировано

различий в частоте развития мукозита ротовой полости 3–4 степени (34% и 34%), мукозита желудочно-кишечного тракта 3–4 степени (24 и 16%, $p=0,32$), фебрильной нейтропении (92% и 86%, $p=0,34$) и сепсиса (8 и 16%, $p=0,22$). Медиана длительности госпитализации от Д0, была одинаковой в группах (21 и 21 день, $p=0,84$). Смертность, связанная с трансплантацией, не отличалась в группах 1 и 2, составляя 12% (95%ДИ 3–29%) и 8% (95%ДИ 2–18%) ($p=0,63$), как и кумулятивная частота рецидива: 17% (95%ДИ 7–32%) и 13% (95%ДИ 5–25%) ($p=0,98$). При медиане наблюдения 25 месяцев (1–147) 3-летняя ОВ и БПВ не различались в группах 1 и 2: ОВ 84% (95%ДИ 73–97%) и 87% (95%ДИ 76–98%), соответственно ($p=0,69$); БПВ 73% (95%ДИ 60–89%) и 84% (95%ДИ 74–97%), соответственно ($p=0,43$).

Закключение. Редукция доз ВДХТ при проведении ауто-ТГСК у пациентов с лимфомами не влияла на кумулятивную частоту рецидивов, смертность, связанную с трансплантацией, общую и беспрогрессивную выживаемость.

Таблица. Характеристики пациентов

Характеристика	Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=50)
Медиана возраста на момент проведения ауто-ТГСК, годы (диапазон)	34 (18–63)	35 (20–64)
Вариант лимфом, n (%)		
Классическая лимфома Ходжкина	28 (56)	28 (56)
Неходжкинские лимфомы	22 (44)	22 (44)
Ответ на момент проведения ауто-ТГСК, n (%)		
Полный	33 (66)	34 (68)
Частичный, стабилизация	16 (32)	15 (30)
Прогрессирование	1 (2)	1 (2)
Медиана времени от последней линии терапии до проведения ауто-ТГСК, месяцы (диапазон)	3,8 (0,9–11)	3,3 (0,6–11)

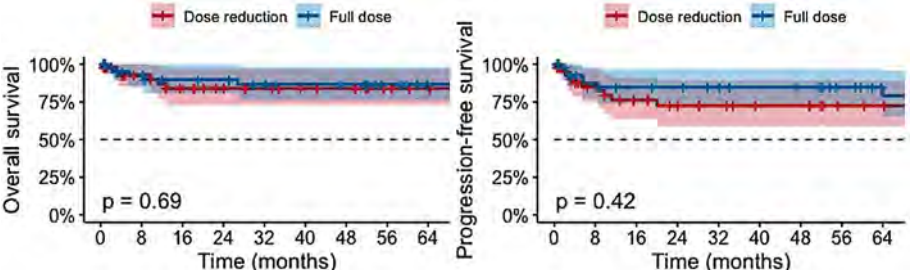


Рис.

Кошеед И. В.¹, Мамаев А. Н.², Мотин Ю. Г.¹, Кудинов А. В.², Момот Д. А.³, Касымова А. Ы.³, Пыхтеева М. В.¹, Трухина Д. А.¹

ОСОБЕННОСТИ АГРЕГАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ДЕФИЦИТОМ ПЛОТНЫХ ГРАНУЛ ТРОМБОЦИТОВ

¹Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», ²Алтайский филиал ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ³ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Дефицит плотных гранул (ДПГ) — болезнь недостаточности пула хранения, которая проявляется уменьшением или отсутствием плотных гранул в тромбоцитах. На сегодняшний день к основным диагностическим методам, позволяющим выявить ДПГ, относят агрегацию тромбоцитов, электронную микроскопию и проточную цитометрию.

Цель работы. Изучить показатели индуцируемой агрегации тромбоцитов у больных с ДПГ и сравнить их с другими методами диагностики этого заболевания.

Материалы и методы. В исследование были включены 88 пациентов с рецидивирующими геморрагиями различной локализации. У всех больных были исключены наиболее часто встречающиеся нарушения системы гемостаза. Для учета геморрагических проявлений использовали шкалу оценки кровоточивости ISTH Bleeding Assessment Tool (ISTH BAT). Контрольная группа включала 25 здоровых добровольцев. Венозную кровь забирали в вакуумные пробирки, содержащие 3,2% раствор цитрата натрия. Для получения богатой тромбоцитами плазмы (PRP) кровь центрифугировали 5 минут при 200 G. Агрегацию тромбоцитов проводили на оптическом агрегометре 490D (Chrono-log Corporation США). Для оценки количества плотных гранул исследовали тромбоциты при помощи электронной микроскопии (ЭМ) на микроскопе «Libra 120» («Carl Zeiss», Germany). Для оценки функционального состояния тромбоцитов проводили исследование PRP на проточном цитометре «CytoFlex» («Beckman Coulter», США). Способность к накоплению в плотных гранулах оценивали с помощью мепакрина («Sigma-Aldrich», США). Статистическая обработка полученных результатов была осуществлена с использованием

алгоритмов программы Statistica 6.0. Статистически значимыми считали различия $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнили при помощи рангового коэффициента Спирмена (R).

Результаты и обсуждение. Из числа 88 пациентов с геморрагическим синдромом неуточненного генеза ДПГ был диагностирован у 10 больных (13,6%). Выраженность геморрагических проявлений у пациентов с ДПГ при оценке ISTH BAT была существенно выше контрольной группы (Me=5,8; Q25=4; Q75=8). При анализе результатов исследования у части пациентов с ДПГ не было обнаружено нарушения агрегационной функции тромбоцитов. В этой связи мы провели корреляционный анализ между показателями индуцируемой (АДФ, адреналин, коллаген) агрегации тромбоцитов и результатами диагностики ДПГ, полученными при помощи проточной цитометрии и ЭМ (см. табл.). Как видно из представленной таблицы, мы не обнаружили статистически значимой корреляционной зависимости между результатами исследования агрегационной функции тромбоцитов и различными методами выявления ДПГ.

Закключение. Исследование агрегации тромбоцитов с разными индукторами агрегации у части пациентов не обнаруживает ДПГ, а также не отражает выраженность этого заболевания.

Таблица. Коэффициент корреляции R (Спирмена) между результатами исследования агрегационной функции тромбоцитов и разными способами определения плотных гранул

Методы исследования	АДФ (2×10^5 M)	Адреналин (10 мкг/мл)	Коллаген (20 мкг/мл)
Количество гранул при ЭМ	0,16 ($p=0,663$)	0,55 ($p=0,097$)	0,13 ($p=0,732$)
Мепакриновая флуоресценция	-0,24 ($p=0,477$)	0,44 ($p=0,170$)	0,03 ($p=0,932$)

Кудяшева О. В.¹, Пирогова О. В.², Черноус М. В.¹, Толстова С. В.¹, Смирнова А. Г.¹, Моисеев И. С.¹, Городнова М. А.¹, Ламден Д. К.¹, Кононов О. А.¹, Яковлева Ю. С.¹, Кулагин А. Д.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА К CD38 У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ AL-АМИЛОИДОЗОМ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

¹НИИДОГиТ им Р.М. Горбачевой, ПСПБГМУ им. И.П. Павлова, ²НИИДОГиТ им Р.М. Горбачевой

Введение. Большинство пациентов с III стадией поражения сердца при системном AL-амилоидозе погибают в первые месяцы терапии. Рандомизированное исследование, показавшее эффективность добавления даратумумаба к стандартной химиотерапии, не включало в анализ пациентов с IIIb стадией. Т.о., необходима разработка оптимальных подходов к терапии у данной категории пациентов.

Цель работы. Оценить эффективность терапии с включением даратумумаба при лечении пациентов с впервые выявленным системным AL-амилоидозом с III стадией поражения сердца.

Материалы и методы. В исследование включено 15 последовательных пациентов с впервые выявленным системным AL-амилоидозом с III стадией поражения сердца. Стадирование выполнялась по классификации клиники Mayo2004/Европейской модификации. Для снижения риска внезапной сердечной смерти у пациентов с IIIb стадией использовалась мототерапия даратумумабом с низкими дозами гормонов, у IIIa стадии препарат вводился отсрочено от остальной терапии на 15-й день курса. Оценка гематологического (ГО) и органных ответов (ОО) проводилась в соответствии с рекомендациями 2012 года. Анализ выживаемости проводился методом Каплан — Мейера.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста пациентов составила 57 (46–76) лет. Пациенты с IIIa стадией составили 67% (10), IIIb — 33%(5). Все пациенты имели поражение ≥ 2 органов. У 40% пациентов класс сердечной недостаточности по NYHA был ≥ 3 . Поражение почек

выявлено у 93% пациентов, печени у 33%, нервной системы у 73% пациентов. Медиана времени до терапии составила 26 (9–50) дней. Медиана количества курсов 4 (2–9). Общая частота ГО составила 86%. 57% пациентов достигли полный ответ, 14,3% очень хороший частичный (ОХЧО). Не ответили на терапию 2 пациента, 2 пациента достигли только частичный ответ, у 1 пациента ГО не оценивался. Среднее время до наилучшего ГО составило 3,4 месяца (49 дней-10 мес.). Кардиальный ответ достигнут у 67% пациентов с медианой времени до ответа 3,3(1,6–10) месяца. Почечный — у 42% с медианой времени 2,6 (1–11,6) мес. Улучшение неврологического статуса было достигнуто только у 26% пациентов. Ответ по печени достигнут у 3 из 5 пациентов. На терапии погиб только один пациент с IIIb стадией. Годичная общая выживаемость составила 93,3%. Годичная выживаемость без прогрессирования — 85,7%. Инфузионных реакций 3 и 4 степени, гематологической токсичности не наблюдалось. Зарегистрировано 2 случая ТЭЛА мелких ветвей, 1 случай вирусной пневмонии, 1 случай трепетания предсердий, что привело к перерыву в терапии.

Закключение. Терапия с включением даратумумаба относительно безопасна и эффективна. Отмечено быстрое достижение ГО и высокий процент глубоких ответов ($\geq$ ОХЧО)71%. Для оценки продолжительности гематологических и органных ответов необходим дальнейший мониторинг пациентов.

Кузьмина Е. А., Бидерман Б. В., Чельшева Е. Ю., Шухов О. А., Степанова Е. А., Петрова А. Н., Немченко И. С., Быкова А. В.,
Гурьянова М. А., Кохно А. В., Туркина А. Г., Сударики А. Б.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Факторы риска неблагоприятного течения хронического миелолейкоза (ХМЛ) активно изучаются в мире. Показано, что мутации генов, ассоциированных с миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ), чаще выявляются в продвинутой фазе ХМЛ и редко на момент диагностики в хронической фазе (ХФ). Для больных ХМЛ-ХФ с неудачей ≥ 2 линий терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) выбор тактики лечения остается трудной задачей, и поиск неблагоприятных прогностических молекулярных маркеров представляет интерес.

Цель работы. Определить спектр соматических мутаций в генах, ассоциированных с МПЗ, у больных ХМЛ на разных этапах течения болезни.

Материалы и методы. Из >200 больных ХМЛ, получающих терапию ИТК, сформированы две группы в зависимости от ответа на терапию: группа 1 ($n=29$) — больные в ХФ с резистентностью к ≥ 2 ИТК ($n=21$) и в фазе бластного криза (БК) ($n=8$); и группа 2 больные с молекулярным ответом (МО) ($n=12$). Для проведения высокопроизводительного секвенирования (ВПС) из биобанка лаборатории молекулярной гематологии НМИЦ гематологии отобраны образцы ДНК, полученной из крови больных на момент оценки ответа на терапию. Для оценки динамики клонов у части больных проводился анализ образцов во второй ретроспективной точке. В авторскую таргетную панель включены гены: *ASXL1*, *DNMT3A*, *FLT3*, *IDH1*, *IDH2*, *NPM1*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TET2*, *TP53*, *U2AF2*, *KIT*, *WT1*, *CEBPA*, *ZRSR2*, *JAK2*, *GATA2*, *ABL1*. Пробоподготовка проводилась с применением модулей Prep&Seq™ Tm Utarget (PARSEQLAB, Россия), ВПС выполняли с использованием платформы Illumina.

Рисунок 1. Спектр и частота встречаемости мутаций в группе 1.



Результаты и обсуждение. В группе 1 медиана относительной экспрессии *BCR::ABL1* на момент анализа составила 54% (диапазон 4–150%). У 19/29 (66%) больных обнаружено ≥ 1 мутации. Всего выявлена 31 мутация в 7 генах, от 1 до 4 мутаций на пациента (рис. 1). Медиана аллельной нагрузки составила 29% (диапазон 5–50%). Наиболее часто определялись мутации в генах *ABL1* — у 10 (35%) и *ASXL1* у 8 (28%) больных. Из 10 пациентов с мутацией *ABL1*, 6 (60%) имели также другую мутацию. Сочетание мутаций *ABL1* и *ASXL1* встречалось у 3/29 пациентов (10%). Среди 8 больных с БК у 6 определялись ≥ 1 мутации: в генах *ABL1* у 3, *RUNX1* у 2 больных, в генах *CEBPA*, *ASXL1*, *NPM1* — по 1 больному. Из группы 1 у 19 пациентов материал был доступен во второй ретроспективной точке, что позволило оценить динамику клонов. Из них у 8/19 обнаружено 10 мутаций на момент диагностики либо ранее на фоне лечения, и у 15/19 больных выявлено 27 мутаций на момент ответа. (рис. 2) В группу 2 включено 12 больных с уровнем *BCR::ABL1* $\leq 0,1\%$, всем анализ также проводился в динамике на момент диагностики. У 1/12 (8%) больных выявлена мутация *DNMT3A* на момент МО, которая не выявлялась при диагностике ХМЛ. Еще у 1 больного на момент диагностики обнаружена мутация *ASXL1*, исчезающая при достижении МО.

Заключение. У резистентных больных ХМЛ наиболее часто встречались мутации в генах *BCR::ABL1* и *ASXL1*, в т.ч. их сочетание у 10% больных. Показано, что мутации появляются со временем, что связано с генетической нестабильностью опухолевого клона. В группе 1 частота соматических мутаций составила 66%, в группе 2 — 8%. Для сравнения данных о частоте мутаций между группами требуется расширение выборки.

Рисунок 2. Динамика мутантных клонов у резистентных больных ($n=19$).



Кузьминова Е.П., Урыбин И. Ю., Абдрахимова А. Р., Леонов Е. А., Хижинский С. П., Хамаганова Е. Г.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИ-HLA АНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С ПОКАЗАНИЯМИ К АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В связи с широким распространением в последние годы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от гаплоидентичных родственных доноров и частично-совместимых неродственных доноров, актуален стал вопрос о предсуществующей анти-HLA аллоиммунизации больного (наличии анти-HLA антител — АТ), которая в свою очередь может вызывать такое осложнение, как несостоятельность трансплантата (НТ). Частота выявления анти-HLA АТ у больных с показаниями к алло-ТГСК может колебаться от 19,6 до 39,4%. Основными причинами анти-HLA иммунизации могут быть предшествующие беременности, терапия компонентами крови, предыдущие трансплантации и в редких случаях присутствие «естественных» анти-HLA АТ. Кроме того, по некоторым данным анти-HLA АТ могут обнаруживаться после перенесенных

инфекций и даже после введения некоторых вакцин (в том числе против COVID-19). Однако не все выявляемые анти-HLA АТ являются донор-специфическими (ДСА), то есть направленными к антигенным вариантам HLA донора.

Цель работы. Определить частоту выявления анти-HLA антител, включая донор-специфические, у больных с запланированной алло-ТГСК.

Материалы и методы. В работу были включены 292 пациента (138 мужчин и 154 женщины), с направлением на алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ от гаплоидентичного или частично-совместимого донора (за 01.2021–11.2023). Определение анти-HLA АТ перед трансплантацией проводили наборами для скринингового анализа LIFECODES LifeScreen Deluxe в образцах сыворотки

крови с использованием технологии Luminex. Далее позитивные по результатам скрининга образцы тестировались с помощью наборов LIFECODES LSA Class I и/или Class II (Immucore, USA) для выявления АТ к конкретной HLA-специфичности. После чего результаты последнего анализа сравнивались с результатами HLA-типирования доноров для выяснения, являются ли выявленные АТ донор-специфическими. Для статистического анализа использовались методы описательной статистики.

Результаты и обсуждение. Среди 292 пациентов после проведения скрининга положительные результаты на наличие анти-HLA антител показали 65 человек (22,3%). Большую часть из них составили женщины. Специфичности выявленных антител показаны в табл. В 12 образцах (4,2% от общего числа больных) обнаруживались анти-HLA антитела к обоим классам HLA генов. При сравнении результатов по спектру обнаруживаемых антител у больного с результатами типирования предполагаемого донора ДСА были определены у 13 человек (4,5% от общего числа обследованных больных). Спектр ДСА включал специфичности к HLA-A, B, C, DRB1,3,5, DQA1, DQB1 антигенам. У 3 пациентов из 13 положительных по ДСА антитела определялись к обоим классам HLA антигенов.

Заключение. В нашем исследовании анти-HLA АТ среди пациентов с показаниями к гаплоидентичной алло-ТГСК были выявлены к широкому спектру антигенов HLA, в том числе и к тем антигенам,

которые не входят в рутинную практику типирования при стандартном подборе донора (DQA1, DP, DRB3,4,5). Таким образом, в HLA-типирование для гапло- и частично совместимых алло-ТГСК необходимо включать все полиморфные гены донора, по причине того, что они могут являться мишенями для донор-специфических антител пациента.

Таблица. Спектр выявленных предсуществующих анти-HLA антител у пациентов перед алло-ТГСК

Пациенты перед алло-ТГСК за период 01.2021–11.2023	Негативные по АТ	%	Позитивные по АТ	%
	n		n	
Число пациентов	227	77,7	65	22,3
Женщины	99	43,6	55	85
Мужчины	128	56,4	10	15
Антитела к молекулам:				
HLA-A	–	–	28	43,1
HLA-B	–	–	31	47,7
HLA-C	–	–	7	10,8
HLA-DR	(DRB1)	–	22	33,8
	(DRB3,4,5)	–	17	26,2
HLA-DQ	–	–	24	36,9
HLA-DP	–	–	8	12,3

Кулемина О. В.¹, Яковлева Ю. С.², Кудрявцева Е. С.¹, Богданов К. В.¹, Лазорко Н. С.¹, Читанова Т. В.¹, Сиordia Н. Т.¹, Шналиева Н. А.¹, Точеная Е. Н.¹, Матейкович П. А.¹, Ломаиа Е. Г.¹

ЖАК2-НЕМУТИРОВАННЫЙ ЭРИТРОЦИТОЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ

¹ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, ²НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Эритроцитоз редко встречается при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ) и в ряде случаев ассоциирован с наличием истинной полицитемии (ИП). В нашем наблюдении описаны случаи развития эритроцитоза без подтвержденной ИП.

Цель работы. Уточнение причины эритроцитоза у пациентов в ХФ ХМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 9 пациентов (все — мужского пола) с развитием эритроцитоза в хронической фазе (ХФ) ХМЛ, которым проводилась терапия ИТК. Эритроцитоз определялся согласно критериям Всемирной организации здравоохранения 2016 года: гемоглобин (Hb) >165 г/л и/или гематокрит (Hct) >49%. С целью исключения ИП проводилось исследование мутационного статуса ЖАК2 (ЖАК2V617F, мутации в 12-м экзоне, неканонические мутации в 11–15-м экзонах, 863 п.о.), уровня эритропоэтина (ЭПО) и гистологическое исследование костного мозга (выполнено у 3/9). С целью исключения вторичных причин проводилось: исключение стеноза почечных артерий, кардиоваскулярных заболеваний, P50, спирометрия, оценка уровня тестостерона, экспрессии VHL, HIF1a.

Результаты и обсуждение. На момент дебюта эритроцитоза медиана возраста составила 46 (20–55) лет, медиана длительности терапии ИТК — 159 (67–214) мес. Медиана времени от начала терапии текущим ИТК до дебюта эритроцитоза — 11 (3–61) мес. Количество предшествующих ИТК варьировало от 0 до 4. На момент возникновения эритроцитоза проводилась терапия следующими ИТК: понатиниб (n=6), нилотиниб (n=2), бозутиниб (n=1) с достижением наилучших ответов на момент дебюта эритроцитоза: полный гематологический (n=2), молекулярный ответ 2 (n=2), по крайней мере, большой молекулярный ответ (n=5). Ни у кого из пациентов не было лейкоцитоза, тромбоцитоза или спленомегалии. В анамнезе не было приема анаболических стероидов, допинга ЭПО, гемотрансфузий или диуретиков, 5/9 пациентов были курильщиками (не менее 5 лет). Средний прирост Hb с момента начала текущего ИТК составил 18 (4–42) г/л. Медиана пикового уровня Hb и Hct составила 179 (166–204) г/л и 54,1 (50,7–62,4) %, соответственно (рис.). При медиане наблюдения 41 (17–103) мес. с дебюта эритроцитоза

он сохранялся у всех пациентов, кроме одного, которому была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Проведение флеботомии потребовалось в 2 случаях. Не было отмечено кожных проявлений, микроваскулярных симптомов, а также тромботических событий. Ни у кого из пациентов не выявлены мутации ЖАК2 V617F, в 11–15-м экзонах ЖАК2. Гиперэкспрессия VHL, HIF1a не выявлена в 6 доступных биообразцах. Во всех случаях, кроме одного, уровень ЭПО оставался в пределах референсных значений (медиана ЭПО 8,15 (2,19–45,29) mIU/ml). Уровень тестостерона во всех случаях оставался также в пределах референсных значений. Данных в пользу ЭПО-продуцирующих опухолей, патологии почек, кардиопульмональных заболеваний не получено. Гистоморфологических изменений, характерных для ИП, в имеющихся трепанобиоптатах, выявлено не было.

Заключение. Впервые описано развитие эритроцитоза неизвестного происхождения у пациентов в ХФ ХМЛ. Продолжено наблюдение за пациентами, планируется исключение других генетических aberrаций для уточнения причины эритроцитоза.

Сравнение медианы гемоглобина у пациентов с эритроцитозом в ХФ ХМЛ

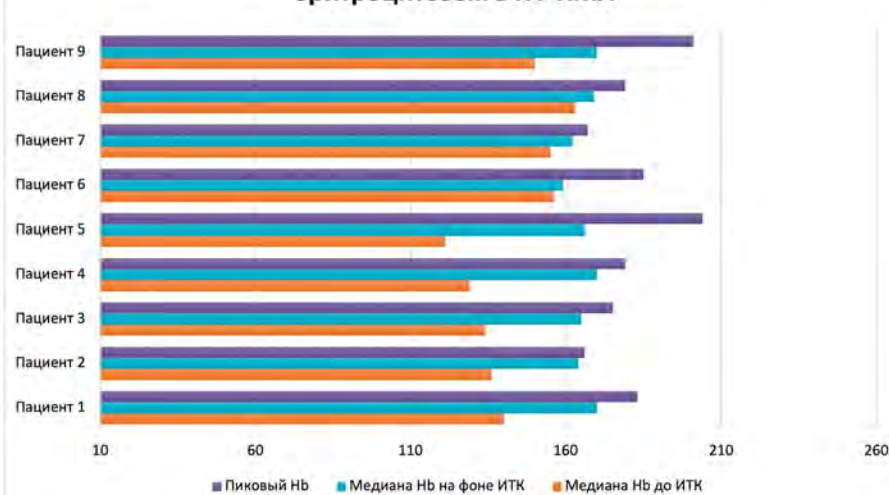


Рис.

Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Чабаяева Ю. А., Куликов С. М., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

РЕЛЕВАНТНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЯ «РАННЯЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ» ПРИ ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Реализация федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных технологий» (ФП) позволила выстроить взаимодействие между участниками процесса оказания медицинской помощи (МП) по всем профилям здравоохранения, включая гематологию. Одним из ключевых вопросов ФП является определение показателей оценки эффективности работы региональных гематологических служб. Интегральный показатель «Ранняя летальность больных острыми лейкозами (ОЛ)» (РЛ) был предложен для оперативной оценки оказания МП пациентам с заболеваниями системы крови (ЗСК) в субъектах РФ [Паровичникова Е.Н., 2022].

Цель работы. Провести оценку релевантности показателя РЛ для медицинских организаций (МО) субъектов РФ, где оказывают МП пациентам с ЗСК.

Материалы и методы. Для сбора данных РЛ была разработана форма учета информации о ежегодном числе пациентов с впервые установленным ОЛ, числе пролеченных пациентов с впервые установленным ОЛ, числе пациентов, умерших на этапе индукционной терапии ОЛ (в течение первых 60 дней) с учетом возраста, нозологической формы и года установления диагноза. Показатель РЛ для ОЛЛ и ОМЛ рассчитывали по формуле в динамике за 4 года (рис.). В исследование были включены данные 126 МО 82 из 89 регионов за 2019–2022 гг.

Результаты и обсуждение. Для каждой МО, представившей информацию, были проанализированы тренды показателя для ОМЛ и ОЛЛ отдельно. Затем все МО были разделены на 3 группы в зависимости от числа пролеченных *de novo* пациентов в год: ≤ 5 ; 6–14, ≥ 15 . Анализ трендов РЛ для МО, в которых проводится лечение менее 15 пациентов с ОЛ в год нецелесообразен ввиду большой случайной вариабельности этого показателя. При этом оценки РЛ могут вызывать настороженность в том случае, если они равны или очень близки к «0», что может свидетельствовать о селекции больных либо до начала, либо в процессе проведения индукционной терапии ОЛ. По федеральным округам

(ФО) были проанализированы усредненные регрессионные зависимости РЛ для МО, работающих «на потоке» (более 15 *de novo* пациентов с ОЛ в год). Усредненные показатели РЛ в ФО существенно превышают референсные значения НМИЦ гематологии, соответствующие 0,11 для ОМЛ и 0,03 для ОЛЛ. Летальность при ОМЛ всегда выше, чем летальность при ОЛЛ, при этом мы увидели достаточно серьезную вариабельность как показателей РЛ, так и их трендов в зависимости от ФО (рис.).

Заключение. Интегральный показатель РЛ может использоваться в качестве объективного показателя оценки эффективности работы региональных гематологических служб для МО, работающих «на потоке». При этом сравнение и трактовка динамики этого показателя должна проводиться с обязательным учетом соответствующих дополнительных факторов (COVID, лекарственное обеспечение, инфраструктура гематологической службы, круглосуточные дежурства, мультидисциплинарная поддержка специалистов МО, наличие специализированной реанимации, микробиологической службы и другие). Немаловажную роль для объективизации показателя РЛ имеет полноценный учет пациентов с ЗСК.

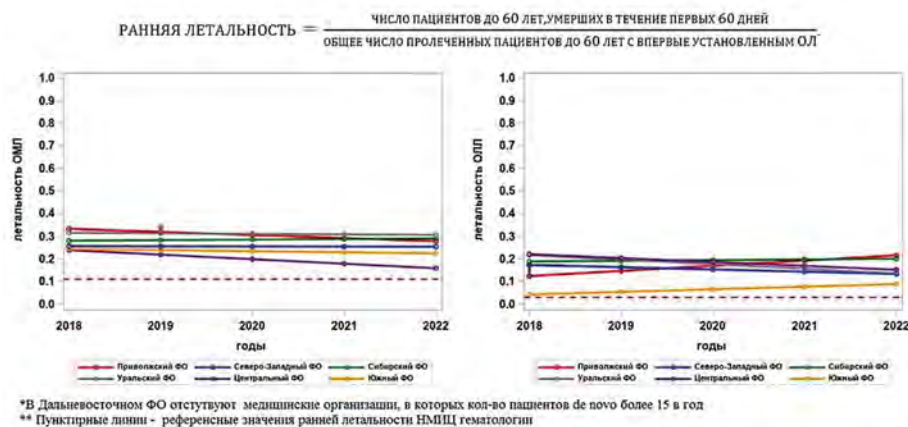


Рис.

Ласточкина Д. В., Касьянов А. Д., Романенко Н. А., Гришина Г. В.

МАРКЕРЫ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ДОНОРОВ КРОВИ

ФГБУ «Российский научноисследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Введение. Дефицит железа является частым состоянием среди доноров крови, частота выявления варьирует от 25 до 35% доноров эритроцитов. Являясь группой риска по развитию железодефицитного состояния (ЖДС), доноры проходят обследование перед донацией, не включающее исследование запасов железа, при истощении которых развивается железодефицитная анемия (ЖДА), что приводит к медицинскому отводу от донации.

Цель работы. Оценка обмена железа у доноров крови.

Материалы и методы. В исследование включено 185 доноров крови, разделенных на три группы: контрольная группа состояла из первичных доноров и доноров без кроводач в течение года, вторая группа доноров имела 1–2 донации в год, группа активных доноров, имеющих более 3 донаций в год. Исследовались такие параметры как гемоглобин, сывороточный ферритин, растворимые рецепторы трансферрина, ферритиновый индекс (sTfR/log Fer). Расчет пороговых значений уровня растворимых рецепторов трансферрина и ферритинового индекса проводилось с помощью анализа ROC-кривой с расчетом чувствительности, специфичности и площади под кривой (AUC).

Результаты и обсуждение. В исследуемых группах не было выявлено значимых различий по уровню гемоглобина ($p > 0,05$). Для доноров женского пола в контрольной группе значение составило $130,2 \pm 6,6$ г/л, во второй группе $131,1 \pm 7,8$ г/л, в третьей — $131,6 \pm 8,3$ г/л; у мужчин доноров наблюдалась аналогичная динамика: $149,9 \pm 12,3$,

$149,7 \pm 12,3$ и $149,3 \pm 12,2$ г/л. Уровень сывороточного ферритина снижался с увеличением количества донаций и был на уровне 60,9, 27,6 и 19,5 нг/мл в контрольной группе и в группах с донациями соответственно ($p < 0,001$). Показатели рецепторов трансферрина и ферритинового индекса имели более высокие значения у группы доноров с 1–2 донациями и 3 и более по сравнению с контрольной группой и составили 3,7, 3,7 и 3 мг/л ($p < 0,001$) для рецепторов трансферрина и 2,6, 2,6, и 1,7 ($p < 0,001$) для ферритинового индекса по группам соответственно. Дефицит железа наблюдался у 26% доноров контрольной группы, у 56% доноров с 1–2 донациями за год и в 62% — у доноров с 3 и более донациями в течение года. Для определения оптимальных значений для параметров растворимых рецепторов трансферрина и индекса sTfR/log Fer проведен ROC-анализ. Для параметра рецепторов трансферрина AUC составила 0,73 с чувствительностью 71% и специфичностью 56% (95%ДИ 0,66–0,81) с пороговым уровнем в 3,4 мг/л, для ферритинового индекса — AUC 0,7 с чувствительностью 85% и специфичностью 82% (95%ДИ 0,91–0,97), пороговое значение составило 2,23.

Заключение. Указанные маркеры обмена железа указывают на высокую частоту железодефицитного состояния среди доноров крови. Важно отметить, что уровень гемоглобина во всех исследуемых группах значимо не менялся и находился в пределах нормальных значений, что говорит о его недостаточной диагностической

ценности в качестве маркера латентного железодефицита. В свою очередь, параметры сывороточного ферритина, растворимых рецепторов

трансферрина и ферритинового индекса позволяют наиболее полно оценивать запасы железа и потребность в железе для эритропоэза.

Левковский Н. В., Звягинцева А. А., Осипова А. А., Паина О. В., Слесарчук О. А., Казанцев И. В., Голощапов О. В., Семенова Е. В., Моисеев И. С., Быкова Т. А., Кулагин А. Д., Зубаровская Л. С.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при злокачественных новообразованиях (ЗНО) от гаплоидентичного родственного донора (гапло-) приводит к снижению частоты возникновения рецидива, но при этом повышается риск развития тяжелой оРТПХ. Основным методом терапии оРТПХ — системные глюкокортикостероиды (сГКС) неэффективны в 30% случаев, что приводит к развитию рефрактерности (ср-оРТПХ). Новые методы терапии ср-оРТПХ основаны на использовании JAK2-ингибиторов, результаты их применения у детей оценены недостаточно. Моноклональные антитела (МАТ) у пациентов с р/р острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) до алло-ТГСК эффективны в достижении ремиссии, но их влияние на риски развития оРТПХ у детей мало изучено.

Цель работы. Анализ частоты, тяжести, факторов риска оРТПХ, у детей со ЗНО после алло-ТГСК, в том числе с использованием МАТ с целью индукции ремиссии до ТГСК. Оценка эффективности терапии оРТПХ JAK2 — ингибитором руксолитинибом (РКС).

Материалы и методы. Включено 287 пациентов с ЗНО после алло-ТГСК (с 2018 по 2022 год). Медиана возраста 8 лет (0,15–17). Критерии включения — выполнение первой ТГСК от гапло ($n=219$, 76,3%), совместимого родственного ($n=43$, 15%), неродственного ($n=19$, 6,6%), частично-совместимого родственного ($n=6$, 2,1%) доноров, приживление трансплантата, развитие классической или персистирующей формы оРТПХ. Выполнена оценка кумулятивного риска (КР) развития оРТПХ, общей выживаемости (ОВ), ответа на терапию, трансплантационной летальности (ТЛ), развития рецидива. Диагнозы — ОЛЛ ($n=173$, 60,3%), ОМЛ ($n=61$, 21,3%), нейробластома

($n=18$, 6,3%), другие ($n=35$, 12,1%). Костный мозг использовали у 243 пациентов (85%), ПСКК — у 43 (15%). МАС применяли у 183 пациентов (64%), R1C у 104 (36%). Для профилактики оРТПХ циклофосфамид на Д+3, +4 был использован у 265 пациентов (92%), TCR-ab деплеция у 19 (7%), другие режимы у 3 (1%). Блинатумаб (БЛН) и инотузумаб озогамин (ИО) до ТГСК применялись у 16 (5,6%) и 21 (7,3%) пациентов соответственно.

Результаты и обсуждения. оРТПХ развилась у 114 пациентов (40%), КР развития оРТПХ 2–4, 3–4 и ср-оРТПХ составили 16, 7 и 10% соответственно. Факторы риска ср-оРТПХ — отсутствие полной совместимости по генам HLA (3,3 и 12,5%, $p=0,03$), возраст донора старше 30 лет (9% и 17%, $p=0,05$). БЛН или ИО до ТГСК статистически значимо повышали КР развития оРТПХ 2–4 и 3–4 (12 и 33%, $p<0,05$; 3 и 27%, $p<0,05$ соответственно). оРТПХ 3–4 повышала риск ТЛ с 1,2 до 38% ($p<0,05$) и статистически значимо снижала ОВ (92,1 и 52,9%, $p<0,05$). Однако оРТПХ 2–4 снижала 3-летний риск развития рецидива (16,7 и 60,2%, $p<0,05$). Для терапии оРТПХ сГКС использовали у 71 пациента, устойчивый ответ достигнут у 35 (49%). В качестве монотерапии ср-оРТПХ РКС применен у 25 детей. Выявлена тенденция к статистическому различию в частоте достижения ответа между РКС и другой доступной терапией (ЭКФ, ингибиторы ФНО-альфа, возвращение базовой иммуносупрессии) (76 и 56%, $p=0,08$), а также в частоте устойчивого ответа (52 и 30%, $p=0,056$).

Заключение. РКС эффективен в качестве терапии ср-оРТПХ у детей. Изучение влияния МАТ перед алло-ТГСК на риски развития оРТПХ у детей требует дополнительной оценки.

Лукьянова И. А.¹, Паровичникова Е. Н.¹, Троицкая В. В.¹, Фидарова З. Т.¹, Алешина О. А.¹, Грибанова Е. О.¹, Кашлакова А. И.¹, Кузьмина Л. А.¹, Дроков М. Ю.¹, Двирнык В. Н.¹, Обухова Т. Н.¹, Сударики А. Б.¹, Гальцева И. В.¹, Константинова Т. С.², Свешникова Ю. В.³, Самойлова О. С.⁴, Гришунина М. Е.⁴, Лапин В. А.⁵, Бондаренко С. Н.⁶, Зинина Е. Е.⁷, Самородова И. А.⁸, Минаева Н. В.⁹, Давыдкин И. Л.¹⁰, Ващенко И. Ю.¹¹, Капранов К. Д.¹², Гиршова Л. Л.¹³

РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОМЛ-21: ПЕРВЫЕ ИТОГИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», ³ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», ⁴ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», ⁵ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», ⁶НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ⁷БУ «Сургутская окружная клиническая больница», ⁸ГБУЗ «Городская больница № 31», Санкт-Петербург, ⁹ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России», ¹⁰ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, ¹¹ГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул, ¹²ГБУЗ «КБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», ¹³ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) — группа заболеваний, при которых исходы зависят от характеристик опухолевого клона и его химиочувствительности. Важным этапом терапии ОМЛ остается выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), при этом показания, статус заболевания и сроки ее выполнения имеют существенное значение.

Цель работы. Определить роль алло-ТГСК у больных ОМЛ, достигших МОБ-негативного статуса после 1-го курса 7+3 (за исключением ОМЛ, связанных с миелодисплазией (ОМЛсМД), вовлечением гена MECOM и inv16).

Материалы и методы. С 1.02.2021 по 30.11.2023 в исследование ОМЛ-21 (ClinTrials.gov NCT05339204) включено 182 больных с *de novo* ОМЛ в возрасте от 18 до 59 л. Ме возраста — 42 г. (19–59), жен. — 110, муж. — 72. Диагноз установлен согласно классификации ВОЗ 2016. Больные ОМЛсМД, вовлечением гена MECOM (группа С, $n=34$) получали низкоинтенсивные программы (Аза/Дец+Вен либо АзаИдаАраС), группа А (inv16, $n=18$) и группа В (остальные, $n=129$) — интенсивные (7+3 №2, FLAG №2, 5+5 №6). В центральной лаборатории всем больным, помимо морфологии, цитохимии,

молекулярно-генетических исследований, оценена МОБ методом проточной цитометрии (МПЦ) и ПЦР (при наличии маркера). Всем больным гр. С планировалась ранняя алло-ТГСК (в пределах 4 курсов). Больным гр. А алло-ТГСК в первой полной ремиссии (ПР) рассматривалась только в случае высоких значений МОБ после 4 курсов или нарастания транскрипта. Пациенты из гр. В, достигшие МОБ-отриц. (МПЦ) ПР после 1-го курса 7+3, рандомизированы в гр. ранней алло-ТГСК (в пределах 4 циклов лечения) или отсроченной алло-ТГСК (в случае МОБ конверсии).

Результаты и обсуждения. Из 182 включенных на текущий момент пациентов, 164 продолжили терапию по протоколу (10% исключены), 10 продолжают индукцию, Ме наблюдения — 8 мес (8 дн. — 34 мес). Рез-ты оценены у 154 б-х. ПР достигнута у 79,9% больных: гр. А — 100%, В — 79,6%, С — 70%. Доля рефрактерных — 8,4%, при этом большая часть — больные гр. С — 23,3%, В — 5,6%. Ранняя летальность среди всех — 11,7%: 14,8% — в гр. В, 6,7% — в гр. С. Из 108 больных гр. В 79,6% достигли ПР, при этом 70,4% — после 1-го курса, среди которых 77% МОБ-негативны. 55 б-х рандомизированы: 30 — на раннюю алло-ТГСК (30% выполнена с Ме от ПР до алло-ТГСК

6,6 мес.), 25 — в отложенную алло-ТГСК. Всем 17 больным МОБ-позитивным после 1-го курса и 10 — у кого ПР была достигнута после 2-го курса запланирована алло-ТГСК, выполнено — 44% с Ме 4,8 мес. 90,5% больным гр. С выполнена алло-ТГСК с Ме 3,4 мес.

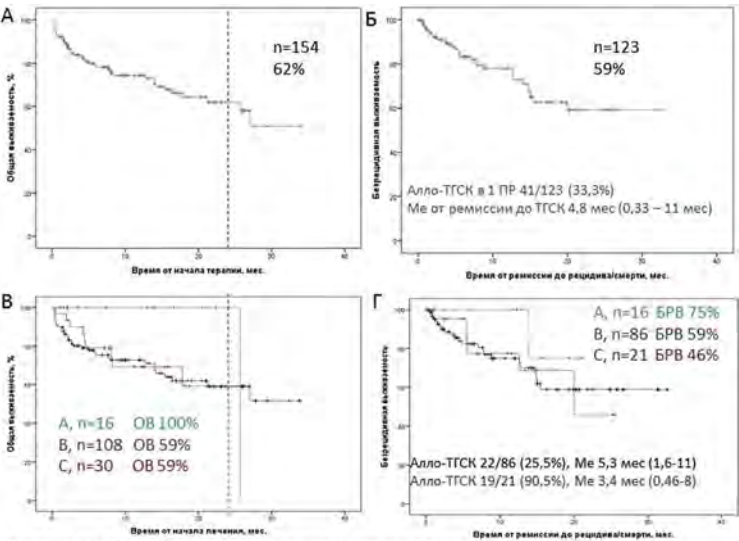


Рисунок 1. (А) Общая и (Б) безрецидивная выживаемость всех больных; (В) общая и (Г) безрецидивная выживаемость больных из групп А, В, С.

2-летняя ОВ для всей когорты составила 62%, БРВ — 59%. 2-летняя ОВ для гр. А — 100%, гр. В — 59%, гр. С — 59%. 2-летняя БРВ для гр. А — 75%, гр. В — 59%, гр. С — 46% (рис. 1). На данных сроках наблюдения среди рандомизированных мы не видим значимых отличий в результатах БРВ (рис. 2).

Закключение. Первые результаты показали, что от достижения ПР до алло-ТГСК у большинства больных проходит достаточно длительное время — 4,8–6,6 мес. Пациентам из гр. С удавалось выполнять алло-ТГСК несколько раньше — 3,4 мес., с 2-летней БРВ 46%. Небольшие сроки наблюдения и недостаточная выборка больных в настоящее время не позволяет нам делать выводы о роли алло-ТГСК исследуемой когорты, набор больных в исследование продолжается.

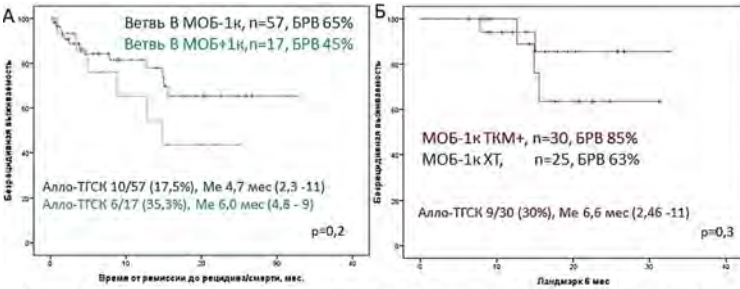


Рисунок 2. (А) Безрецидивная выживаемость больных группы В в ремиссии после 1 курса в зависимости от МОБ статуса, (Б) безрецидивная выживаемость рандомизированной когорты МОБ-негативных больных, проживших 6 месяцев (Ландмарк)

Макарик Т. В.¹, Никулина Е. Е.¹, Треглазова С. А.¹, Бидерман Б. В.¹, Анисимов М. К.², Чернова Н. Г.², Дризе Н. И.¹, Судариков А. Б.¹

ГЕРМИНАЛЬНАЯ МУТАЦИЯ ГЕНА CALR У ПАЦИЕНТА С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка»

Введение. Мутации в генах *JAK2*, *MPL* и *CALR*, имеют важное значение в диагностике, мониторинге и лечении пациентов с хроническими миелопролиферативными новообразованиями (МПН). Сообщается об обнаружении дополнительных мутаций в генах *CALR* и *MPL* в редких случаях *JAK2* позитивных МПН, однако их диагностическая и прогностическая значимость не определена.

Цель работы. Исследование клинического случая с двойной мутацией в генах *JAK2* и *CALR*.

Материалы и методы. ДНК для исследования выделяли из крови, костного мозга, буккального эпителия или волосяных фолликулов. Мутацию *JAK2* V617F определяли с помощью набора реагентов «Синтол» (Россия). Делеции/вставки 9-го экзона гена *CALR* анализировали фрагментным анализом. Аллельную нагрузку (VAF) мутаций в ДНК из разных тканей определяли с помощью высокопроизводительного секвенирования (ВПС) на платформе Illumina MiSeq.

Результаты и обсуждения. Пациент К.А.Н. в возрасте 77 лет с диагнозом МПН/МДС РАИБ-2 с поражением плевры наблюдался в ММКЦ «Коммунарка». Иммунофенотип бластных клеток: CD13, CD34, CD117, CD33, CD4, CD38, HLA-DR. Кариотип: 46, XY, del(11)(q14-22)[5]/46, idem, del(7)(q21). При иммуногистохимическом исследовании клетки гранулоцитарного ряда экспрессируют МРО, CD15, мегакарициты декорированы CD31, миелобласты экспрессируют CD117. В ДНК клеток периферической крови обнаружены мутация V617F гена *JAK2* и делеция трёх нуклеотидов в 9-м экзоне гена *CALR* (p.K368del c.1102_1104del). Больной получил терапию гидроксикарбамидом, азацитидином (75 мг/м² × 7 дней), 3 курса малых доз цитарабина. Учитывая *JAK2*-позитивность предпринята попытка терапии руксолитинибом (15 мг в день) однако значимого эффекта не получено. Учитывая анемию 4 ст., тромбоцитопению 4 ст., нейтропению 4 ст., нарастание blastоза (24,6%) и отсутствие возможности проведения альтернативной противоопухолевой терапии пациенту присвоен паллиативный статус. Клинические данные пациента представлены в табл. 1. По данным ВПС аллельная нагрузка мутации *JAK2* V617F составила 57%; а мутации *CALR* p.K368del — 55%. Молекулярно-генетическое исследование образцов буккального эпителия и волосяных фолликулов данного пациента показало, что в отличие от мутации *JAK2* V617F, мутация *CALR* p.K368del является герминальной (табл. 2).

Закключение. Выявлена герминальная мутация *CALR* p.K368del у больного МПН/МДС РАИБ-2 с поражением плевры. В литературе описаны делеции, кратные 3-м нуклеотидам (без сдвига рамки считывания) в 9-м экзоне гена *CALR*, определяемые при различных патологиях (в том числе МПН). Эти мутации, не приводящие к экспрессии укороченного белка *CALR*, тем не менее, согласно моделированию пространственной структуры мутантного белка, могут существенно менять его свойства. Терапия руксолитинибом в описанном случае не имела успеха, что может косвенно указывать на значимость мутации *CALR* p.K368del для патогенеза МПН. Однако для доказательства вероятной патогенности делеций гена *CALR* без сдвига рамки необходимы дальнейшие исследования. Следует признать, что обнаружение при МПН мутаций с VAF близкой к 50% является основанием для подозрения на герминальный статус мутаций и проведения подтверждающего исследования на образцах некровотворных тканей.

Таблица 1. Клинические данные пациента К.А.Н.

Показатель	Результат	Единицы измерения	Референсные значения
Гемоглобин	66	г/л	130–160
Эритроциты	2,2	10 ¹² /л	4,50–5,90
Тромбоциты	44	10 ⁹ /л	180,0–320,0
Лейкоциты	262	10 ⁹ /л	4,23–9,00
Бласты	28	%	0,0–0,0
Миелоциты	6	%	0,0–0,0
Метамиелоциты	2	%	0,0–0,0
Палочкоядерные (n)	5	%	1,0–6,0
Сегментоядерные (n)	44	%	47,0–72,0
Лимфоциты	7	%	19,0–37,0
Эозинофилы	2	%	0,5–5,0
Моноциты	6	%	3,0–11,0

Таблица 2. Аллельная нагрузка мутаций *JAK2* V617F и *CALR* p.K368del.

Мутация	Кровь	Костный мозг	Буккальный эпителий	Фолликулы волос
<i>JAK2</i> V617F	57%	57%	Не определяется	Не определяется
<i>CALR</i> p.K368del	51%	55%	55%	61%

Мангасарова Я. К., Никулина Е. Е., Магомедова А. У., Марголин О. В., Абдурашидова Р. Р., Рисинская Н. В., Сударикив А. Б., Звонков Е. Е.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТОКОЛА Pola-R-CHP У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ДВКЛ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Медиана возраста пациентов на момент диагностики диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) составляет 60 лет, а в 1/3 случаев они старше 75 лет. Неудовлетворительные результаты стандартных протоколов и невозможность проведения высокодозной терапии, учитывая возраст больных, требует поиска новых подходов в терапии, направленных на повышение эффективности и снижения токсичности. Эффективность терапии может быть повышена за счет интеграции современных моноклональных антител или таргетных препаратов. Так применение комбинация полутазумаба ведотина (антиCD79b-таргетный иммуноконъюгат) с R-CHP продемонстрировало снижение на 27% риска прогрессирования заболевания в сравнении с R-CHOP в исследовании POLARIX. Один из путей к снижению токсичности является уменьшения количества циклов химиотерапии, при раннем достижении молекулярного и клиникогематологического ответа.

Цель работы. Оценка эффективности и сроков достижения клинико-гематологической и молекулярной ремиссии на схеме полутазумаба ведотина в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (Pola-RCHP) у пожилых пациентов с ДВКЛ в 1 линии терапии.

Материалы и методы. В период с 2022 по 2023 г. в исследование включили 4 пациента с ДВКЛ. Медиана возраста больных составила 77 лет (73–78), муж — 2 и жен — 2. Все пациенты имели IV ст.

по Ann-Arbor и IPI 2–3. По одному случаю в клетках опухоли выявили del17p и патогенную mut-TP53 (p.Y220Y) согласно базе IARC и SESHAT. Для оценки полноты ремиссии всем больным выполнили ПЭТ-КТ (критерии ответа Лугано, 2014) и определили цоДНК плазмы исходно, после 2 и 4 циклов Pola-RCHP. Безопасность и переносимость лечения анализировали путем регистрации побочных явлений, тяжесть и тип которых определяли в соответствии с общими критериями нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE), версия 5.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 6 (2–19) месяцев. После 2 курсов Pola-R-CHP у всех пациентов достигли ПЭТ-негативность и в 3/4 случаев элиминацию цоДНК плазмы. Персистенция цоДНК сохранялась у 1 больной с mut-TP53. После 4 курсов ХТ у всех сохранялась клинико-гематологическая ремиссия. НЯ 3–4 ст. констатировали в 2/4 случаев, НЯ 5 ст. — 0. НЯ ведущих к отмене препаратов не наблюдали.

Заключение. Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую эффективность протокола Pola-RCHP у пожилых больных ДВКЛ с управляемым профилем токсичности. У всех пациентов после 2 циклов ХТ достигли клинико-гематологическую ремиссию, что позволило уменьшить количество циклов Pola-RCHP до 4. Роль персистенции цоДНК на момент завершения лечения предстоит оценить.

Минаева Н. В., Зорина Н. А., Хоробрых М. Н., Лагунова М. В., Шерстнев Ф. С., Калинина Е. Н., Логинова М. А., Парамонов И. В.

УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ПРИ АКТИВАЦИИ НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК И КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУН «КНИИ ГПК ФМБА России»

Введение. В настоящее время отсутствуют стандартизированные требования к организации риск-менеджмента в системе здравоохранения, основу управления рисками составляют анализ причин уже произошедших инцидентов и проведение корректирующих мероприятий. Соблюдение тайминга выполнения аллогенной трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТКМ/ГСК) критически влияет на долгосрочные результаты лечения пациентов с гемобластозами. Длительное ожидание алло-ТКМ/ГСК значимо коррелирует с ухудшением 5-летней безрецидивной и общей выживаемости пациентов. Представляется перспективным внедрение проактивного подхода к управлению рисками при активации неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток и костного мозга.

Цель работы. Провести анализ потенциальных нежелательных событий при активации неродственных доноров с использованием метода анализа видов и последствий отказов (FMEA — Failure Mode and Effects Analysis).

Материалы и методы. Проанализированы результаты активации 2139 неродственных доноров из регистра ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России в период с 2013 по 2022 г. Группой специалистов-экспертов с помощью методики «мозгового штурма» и структурированного интервью установлены критические точки процесса, идентифицированы и проанализированы вероятные неблагоприятные события, оказывающие влияние на успех поиска и активации неродственных доноров и характеризующие качество наполнения регистра доноров

костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (КМ и ГСК). Используя методику выявления причин несоответствий «Пять почему», из множества возможных выделены «корневые» причины возникновения нежелательных событий.

Результаты и обсуждение. Для каждого нежелательного события произведен подсчет индекса RNP (приоритета риска) по шкале от 1 до 5 по таким параметрам, как частота возникновения (R), тяжесть последствий (N), вероятность обнаружения (P). Наивысшее число приоритета риска (более 55) получено для следующих нежелательных событий: наличие в регистре добровольцев, имеющих абсолютные противопоказания к донорству, нарушение/невозможность идентификации донора, нарушение маркировки биообразцов. Число приоритета риска менее 55, но имеющее высокие уровни серьезности последствий и вероятности возникновения, установлено для следующих нежелательных событий: отказ донора от донации, невозможность установления контакта с потенциальным донором КМ и ГСК. Варианты реагирования на потенциальные нежелательные события включали в себя разработку мероприятий, направленных на устранение источников, изменение вероятности или последствий рисков с учетом выявленных «корневых» причин.

Заключение. Разработанный алгоритм работы с нежелательными событиями может служить основой для создания системы управления рисками при осуществлении деятельности Федерального регистра доноров КМ и ГСК в Российской Федерации.

Моисеев И. С., Власова Ю. Ю., Морозова Е. В., Епифановская О. С., Афанасьева К. С., Бейнарович А. В., Жоголев Д. К., Канунников М. М., Рогачева Ю. А., Рудакова Т. А., Волков Н. П., Худайбердиев Ж. С., Мелибоев А. А., Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д.

КОМБИНАЦИЯ БЕНДАМУСТИНА И ЦИКЛОФОСФОМИДА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» ПРИ РЕФРАКТЕРНЫХ МИЕЛОИДНЫХ ОПУХОЛЯХ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) в прогрессии заболевания при миелоидных опухолях, не отвечающих на химиотерапию и тар-

гетную терапию, крайне низкая. Наша группа недавно продемонстрировала усиление эффекта «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ) при замене циклофосфамида на бендамустин в схеме профилактики

реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) (Moiseev I.S. et al., ТСТ, 2021), но отмечалась значительная токсичность такого режима, поэтому для снижения токсичности мы провели пилотное одноцентровое исследование профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) комбинацией циклофосфида с бендамустином при рефрактерных миелоидных новообразованиях.

Цель работы. Оценить клиническую эффективность и безопасность нового режима профилактики РТПХ.

Материалы и методы. Завершено включение 50 пациентов (таблица 1) в проспективное исследование (NCT04943757). Критерии включения: миелоидные неоплазии, наличие донора, >5% клональных blastов на момент кондиционирования, рефрактерность по крайней мере к одному курсу индукционной терапии. Основные критерии исключения: отсутствие неконтролируемой инфекции и тяжелой сопутствующей патологии. Протокол включал назначение бендамустина 50 мг/кг/день в дни +3, +4, циклофосфида 25 мг/кг/день в дни +3,+4 (ПТБЦ), такролимуса 0,03 мг/кг с дня +5 по день +100 и микофенолата мофетил 30 мг/кг/сут в дни 5–35. Пациенты получили режим кондиционирования FB2 или FB3 в зависимости от соматического статуса. Исследование поддержано грантом РНФ № 23-15-00327.

Результаты и обсуждение. Кумулятивная частота приживления составила 86%. Только 1 пациент умер до оценки приживления. Медиана до восстановления лейкоцитов составила 18 дней (диапазон 2–35), тромбоцитов — 14 дней (диапазон 9–104). Ремиссия достигнута у 88% пациентов, у 76% — без минимальной остаточной болезни (МОБ). Общая выживаемость (ОВ) составила 33% (95%ДИ 19–48%), бессобытийная (БВ) — 21% (95%ДИ 10–35%). Безрецидивная летальность (БРЛ) составила 19% (95%ДИ 9–31%), кумулятивная частота рецидивов — 60% (95%ДИ 43–74%). Токсичность включала развитие СВЦ у 30% пациентов, включая 2 пациентов с СВЦ 4–5-й степени. Наиболее частота наблюдались проявления СВЦ со стороны печени (24% пациентов). Кумулятивная частота острой РТПХ 2–4 составила 20% (95%ДИ 10–33%), 3–4-й степени — 18% (95%ДИ 7–31%), хронической РТПХ средней и тяжелой степени 18% (95%ДИ 8–31%). РТПХ

2–4 наблюдалось преимущественно у пациентов с СВЦ 2–5-й степени (50% против 21%, $p=0,02$). Анализ субпопуляций лейкоцитов показал, что основным механизмом толерантности является экспансия PD-1L+ моноцитов с высоким содержанием CD8+ эффекторных клеток ($5,1\pm7,1\%$ от NC) и CD8+ эффекторных клеток памяти ($0,4\pm0,62\%$ от NC). Субанализ выживаемости показал, что только трансплантация от неродственного или гаплоидентичного донора ассоциированы с лучшей ОВ ($p=0,008$, Рисунок 1).

Заключение. Разработана перспективная платформа для лечения рефрактерных миелоидных неоплазий с приемлемой токсичностью. Трансплантация от родственного совместимого донора в данном исследовании имела значимо меньшую эффективность.

Таблица 1. Характеристика группы пациентов

Диагноз	N=50
Острый миелоидный лейкоз	37
Миелодиспластический синдром	9
Хронический миелолейкоз	4
Хронический миелолейкоз	1
Атипичный хронический миелолейкоз	1
Возраст, медиана (диапазон)	48 (18–69)
Индекс Карновского, медиана (диапазон)	80 (60–90)
Мужчины	34
Женщины	16
Родственный совместимый донор	10
Неродственный совместимый донор	26
Родственный гаплоидентичный донор	14
Кондиционирование без бусульфана	4
Кондиционирование FB2	33
Кондиционирование FB3	13
Антибактериальная терапия на момент АТГСК	20
Повторная АТГСК	4
Первичная рефрактерность	26
Вторичная рефрактерность	24
Комплексный кариотип	10
Мутации в генах высокого риска	22
Количество blastов на момент АТГСК, медиана (диапазон)	12% (5–86)

Мохаммад А., Дианов Д. В., Фефелова Е. И., Симонян Т. Р., Иванова Н. О., Боголюбова А. В.

ОПТИМИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ УНИВЕРСАЛЬНОГО ХИМЕРНОГО АНТИГЕННОГО РЕЦЕПТОРА (CAR) ДЛЯ НУЖД ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Универсальные CAR-T платформы разрабатываются с целью преодоления одного из ограничений классической CAR-T терапии — специфичности к одному антигену. Каждая платформа состоит из пула растворимых антиген-распознающих модулей и универсального рецептора, передающего сигнал внутрь клетки. Взаимодействие между рецептором и растворимым модулем обеспечивается системой адаптерных молекул. Благодаря таким платформам можно воздействовать на несколько антигенов опухоли с помощью клеток, несущих на своей поверхности один CAR, и нескольких растворимых модулей.

Цель работы. Получение и оптимизация универсальной CAR-T платформы на основе адаптерных лейциновых застежек с улучшенными эффекторными свойствами и минимальной иммуногенностью.

Материалы и методы. Дизайн рецептора zipCAR и растворимого модуля zipFv был разработан in silico в программе Geneious. Конструкции клонировали в векторы pLAVE-pEI и pmCAG-2T с помощью сборки методом GoldenGate и проверяли методом секвенирования по Сэнгеру. Для наработки zipFv использовали клеточную линию Expi293F. Очистку zipFv осуществляли аффинной хроматографией с использованием Ni-сефарозы в качестве носителя. В качестве системы доставки конструкта zipCAR использовали лентивирусный вектор третьего поколения. Эффективность трансдукции и взаимодействия zipCAR с zipFv проверяли на репортерной T-клеточной линии Jurkat 76–TPR.

Результаты и обсуждение. Мы разработали универсальную платформу CAR, основанную на высокоаффинных взаимодействиях между парами лейциновых застежек. Платформа состоит

из двух частей: универсального рецептора (zipCAR) и растворимого модуля (zipFv). zipCAR состоит из костимуляторного и сигнального внутриклеточных доменов, связанных через трансмембранный домен с внеклеточной лейциновой застежкой Fos. ZipFv — это слитый белок, состоящий из одноцепочечного варибельного фрагмента (scFv) и лейциновой застежки (JunD), взаимодействующей с zipCAR через Fos. Поскольку лейциновые застежки являются частью транскрипционных факторов, они имеют низкую иммуногенность, что является преимуществом для потенциального использования zipCAR в клинической практике. В ходе работы мы сконструировали различные варианты zipCAR, исходя из опыта работы нашей лаборатории с анти-CD19 CAR-T-клетками. Мы рассмотрели варианты с двумя костимуляторными доменами: CD28 и 4-1BB. Параллельно была проведена оптимизация внеклеточной части zipCAR с использованием различных линкеров между JunD и трансмембранным доменом с целью улучшения взаимодействия между zipCAR и zipFv. В дальнейшем планируется изучение влияния внутриклеточных доменов на сигнальную и цитотоксическую активность универсальных CAR-T-клеток, а также создание на базе универсальной платформы CAR-T-клеток, несущих CAR с дополнительными функциональными внутриклеточными доменами.

Заключение. Разработанная универсальная платформа является многообещающей для использования в терапии злокачественных новообразований крови с перспективой создания на ее базе CAR-T-клеток новых поколений с улучшенными функциональными свойствами за счет модификации внутриклеточной структуры рецептора.

Мочкин Н. Е., Саржевский В. О., Протопопова Ю. В., Демина Е. А., Мельниченко В. Я., Богатырев В. С., Самойлова А. А., Мамедова А. А., Рукавицын А. А., Шорохов Н. С., Смирнова Е. Г., Банникова А. Е.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ КРОВЕТВОРНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ТЕРАПИИ PD-1-ИНГИБИТОРАМИ ПРИ РЕЦИДИВАХ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМАХ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»

Введение. Эффективность ингибиторов контрольных точек (PD-1-ингибиторов) высока при рецидивах и резистентном течении классической лимфомы Ходжкина (р/р кЛХ) (Cohen et al., 2018). Для химиорезистентных пациентов, традиционно не считавшихся кандидатами для высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток (ВХТ+ауто-ТКСК), терапия PD-1 ингибиторами перспективна и может стать «мостом» к консолидации ответа с помощью ВХТ+ауто-ТКСК. Имеющиеся сведения об эффективности и безопасности ВХТ+ауто-ТКСК после иммунотерапии являются обнадеживающими, однако объем данных ограничен (Merrymen et al., 2021).

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность ВХТ+аутоТКСК после терапии PD-1-ингибииторами у пациентов с р/р кЛХ.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены пациенты с кЛХ, которым в период с ноября 2018 по декабрь 2022 г. была выполнена ВХТ+аутоТКСК после терапии, включавшей PD-1-ингибиторы. Оценка эффективности иммунотерапии проводилась согласно критериям Lugano 2014 и LYRIC, оценка токсических эффектов — согласно критериям CTCAE 5.0. Для анализа общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) использовался метод Каплан — Майера.

Результаты и обсуждение. В анализ включены 59 пациентов. Возраст больных 20–55 лет (медиана 34). Медиана линий системной терапии до получения PD-1-ингибитора — 2 (диапазон, 1–7). Рефрактерными к 1 линии терапии, предшествующей лечению PD-1-ингибитором (первичная рефрактерность), были 30 пациентов (51%), к 2 последовательным линиям — 21 пациент (35,6%), к 3 и более — 11 пациентов (18,6%) и ко всем предшествующим линиям — 20 пациентов (34%). Терапия брентуксимаб ведотином (BV) была в анамнезе у 24 пациентов, рефрактерность к BV — у 14 пациентов. Перед ВХТ+ауто-ТКСК лечение PD-1-ингибитором в монорежиме получили 24 пациента, комбинацию PD-1-ингибитора с химиотерапией (ХТ) — 33 пациента, PD-1-ингибитор + ХТ — 3 пациента. Медиана циклов терапии с включением PD-1-ингибитора — 6 (1–52). Медиана времени от последнего введения PD-1-ингибитора до ВХТ+ауто-ТКСК — 84 дня (14–365). ПЭТ-статус перед аутоТКСК: полный ответ ($n=50$), частичный ответы ($n=6$), стабилизация ($n=1$), прогрессирование ($n=1$) и неопределенный ответ ($n=1$). В качестве режима

кондиционирования использованы протоколы ВеЕАС, ВеЕАМ и другие (43, 12 и 4 пациента соответственно). Характеристика приживления аутооттрансплантата и осложнений лечения представлены в табл. 1. Медиана наблюдения составила 29 месяцев. ОВ для всей когорты пациентов через 12, 24 и 36 месяцев составила 95, 92 и 89%, а ВБП — 81, 78 и 73%, соответственно (рис. 2 и 3). Факторы, достоверно влияющие на параметры ОВ и ВБП, не выявлены.

Заключение. Терапия PD-1-ингибиторами с последующей ВХТ+ауто-ТКСК демонстрирует отличные результаты при рецидивах и рефрактерных формах классической лимфомы Ходжкина. При увеличении медианы наблюдения отмечается сохранение продолжительности ответов. Профиль токсичности соответствует данным о безопасности ВХТ+аутоТКСК без предшествующего лечения PD-1-ингибиторами (Мочкин Н.Е., 2017).

Таблица. Характеристика приживления аутооттрансплантата и осложнений лечения

Показатель	Результат
Медиана содержания CD34 ⁺ в трансплантате, $\times 10^6/\text{кг}$ (интервал)	2,9 (1,6–14,5)
Медиана времени до достижения уровня нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$, дни (интервал)	10 (9–26)
Медиана времени до достижения уровня тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$, дни (интервал)	13 (7–43)
Анемия 2-й степени по CTCAE 5.0, число пациентов (%)	25 (42,4)
Анемия 3-й степени по CTCAE 5.0, число пациентов (%)	27 (45,8)
Документированная инфекция, число пациентов (%)	24 (40,7)
· Клостридиальный колит, число пациентов (%)	7 (11,9)
Нейтропеническая лихорадка, число пациентов (%)	46 (78)
Мукозит 3–4-й степени по CTCAE 5.0, число пациентов (%)	3 (5,1)
Энтеропатия 3–4-й степени по CTCAE 5.0, число пациентов (%)	7 (11,9)
Негематологическая токсичность, число пациентов (%)	18 (30,5)
· Синдром приживления, число пациентов (%)	9 (15,3)
· Аутоиммунный миокардит 4–5-й степени по CTCAE 5.0, число пациентов (%)	3 (5)
· Аутоиммунный пневмонит 5-й степени по CTCAE 5.0, число пациентов (%)	1 (1,7)
Медиана времени применения в/в антибиотиков, дни (интервал)	8 (0–23)
Медиана времени применения Г-КСФ, дни (интервал)	9 (0–26)
ПЭГ-Г-КСФ, число пациентов (%)	9 (15,3)
Медиана трансфузий тромбоконцентрата, число доз (интервал)	2 (1–31)
Медиана трансфузий эритроцитарной взвеси, число доз (интервал)	0 (0–15)
Медиана длительности госпитализации, дни (интервал)	24 (14–72)
Смертность в течение 100 дней после ТКСК, число пациентов (%)	2 (3,4)

Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с р/р кЛХ ($n=59$), получавших лечение PD-1-ингибиторами с последующей ВХТ+аутоТКСК

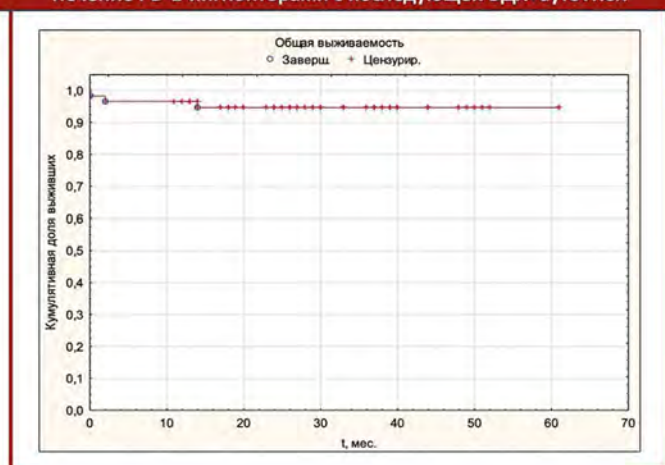
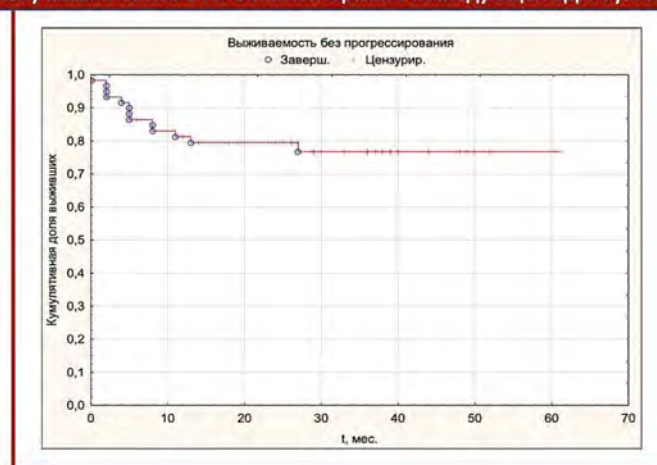


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов с р/р кЛХ ($n=59$), получавших лечение PD-1-ингибиторами с последующей ВХТ+аутоТКСК



Наумова К. В., Миронова Т. П., Давыдкин И. Л., Чибашова А. В., Самойлова Е. В.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СО СТОРОНЫ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПРИ ПРИЕМЕ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Введение. Ингибиторы BCR-ABL тирозинкиназы (ИТК), используемые для лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ), значительно улучшают прогноз заболевания. Однако, ИТК могут способствовать развитию различных сердечно-сосудистых нежелательных явлений. Эхокардиография (эхоКГ) является наиболее часто используемым неинвазивным методом для оценки функции миокарда из-за его уникальной возможности предоставлять изображение сердца в реальном времени, доступности и хорошей переносимости. Для некоторых параметров (фракция выброса (ФВ), размер левого желудочка, объем левого предсердия) накоплено достаточно данных, связывающих сердечно-сосудистый риск и размеры камер сердца. Интересным представляется определение изменений, выявленных при эхоКГ у пациентов с ХМЛ, получающих терапию ИТК.

Цель работы. Изучить особенности изменений со стороны миокарда у больных ХМЛ при приеме ИТК I и II поколений.

Материалы и методы. На базе клиники и кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России (г. Самара) и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) обследовано 124 больных ХМЛ в возрасте от 30 до 50 лет, принимающих ИТК более 6 месяцев. В 1-ю группу ($n=27$) вошли пациенты, принимающие иматиниб в дозе 400 мг/сут., во 2-ю группу ($n=25$) — дазатиниб 100 мг/сут, в 3-ю группу ($n=26$) — нилотиниб 800 мг/сут, в группу сравнения ($n=25$) — пациенты, принимающие иматиниб в средней дозе 600 мг/сут., группу контроля составил 21 пациент

с впервые выявленным ХМЛ. Морфофункциональные показатели левых отделов сердца оценивали методом эхоКГ. Определяли количественные параметры кровотока: ФВ, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), относительную толщину стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ), ударный объем (УО), конечный систолический объем (КСО ЛЖ).

Результаты и обсуждение. Значения показателей ИММ ЛЖ, МЖП, ТЗС ЛЖ, КДР ЛЖ, ОТС ЛЖ и КСО ЛЖ в группах пациентов с ХМЛ достоверно не изменялись, что говорит об отсутствии процессов ремоделирования миокарда у пациентов при приеме ИТК I и II поколений. Значение ФВ и УО у пациентов с впервые выявленным ХМЛ и у пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб в различных дозах достоверно не отличались между собой. При приеме дазатиниба 100 мг/сут. значение ФВ составило $61,23 \pm 1,05\%$, что было достоверно ниже ($p < 0,001$), чем у впервые выявленных пациентов и группах приема иматиниба. Наибольшие отличия показателей ФВ и УО наблюдались у пациентов, принимающих нилотиниб, они были снижены до $59,43 \pm 1,15\%$ и $66,52 \pm 6,68$ мл соответственно и достоверно ($p < 0,01$) отличались от других сравниваемых групп.

Заключение. Таким образом, у пациентов с ХМЛ наблюдается кардиотоксичность при приеме ИТК II поколения, особенно нилотиниба 800 мг, выражающаяся в снижении ФВ и УО и отсутствие ремоделирования левых отделов сердца.

Никулина Е. Е.¹, Рисинская Н. В.¹, Габеева Н. Г.¹, Большаков И. В.¹, Смирнова С. Ю.¹, Сумцова О. В.², Мойсюк Я. Г.², Звонков Е. Е.¹, Сударикив А. Б.¹

ХАРАКТЕРИСТИКА ФРАГМЕНТОВ сцДНК ОПУХОЛЕВОЙ И НЕОПУХОЛЕВОЙ ПРИРОДЫ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Введение. Введение. В крови свободно циркулирующая ДНК (сцДНК) находится во фрагментированном состоянии. Длина фрагментов находится в диапазоне от 70 до 200 пар оснований. В отличие

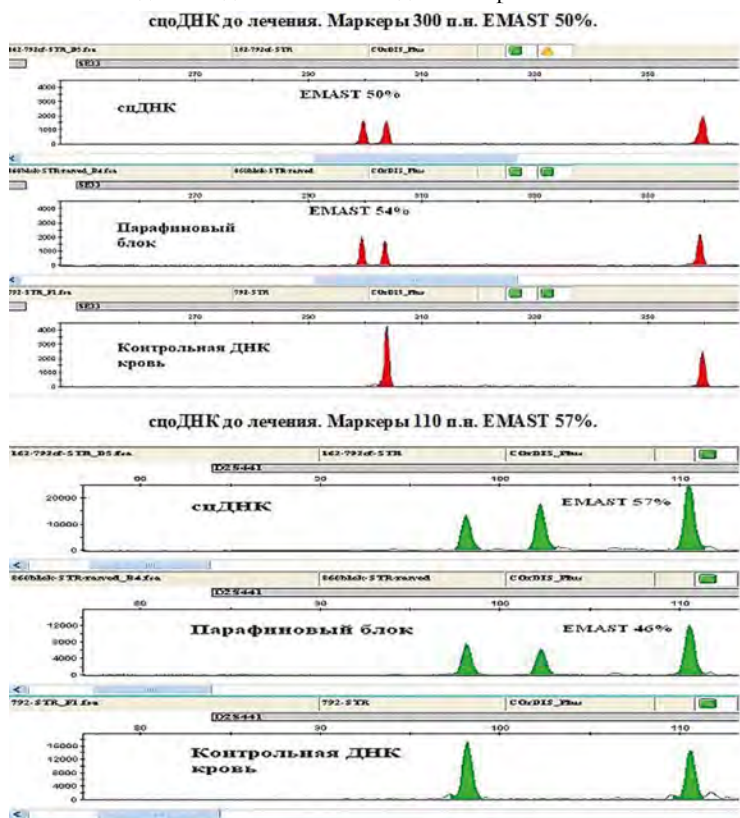


Рис. 1

от внеклеточной здоровой сцДНК, фрагменты свободно циркулирующей опухолевой ДНК (сцоДНК) характеризуются наличием генетических aberrаций. Для оценки специфичных изменений в сцоДНК важен «индекс» целостности фрагментов, определяемый как соотношение количества длинных фрагментов к более коротким, а также

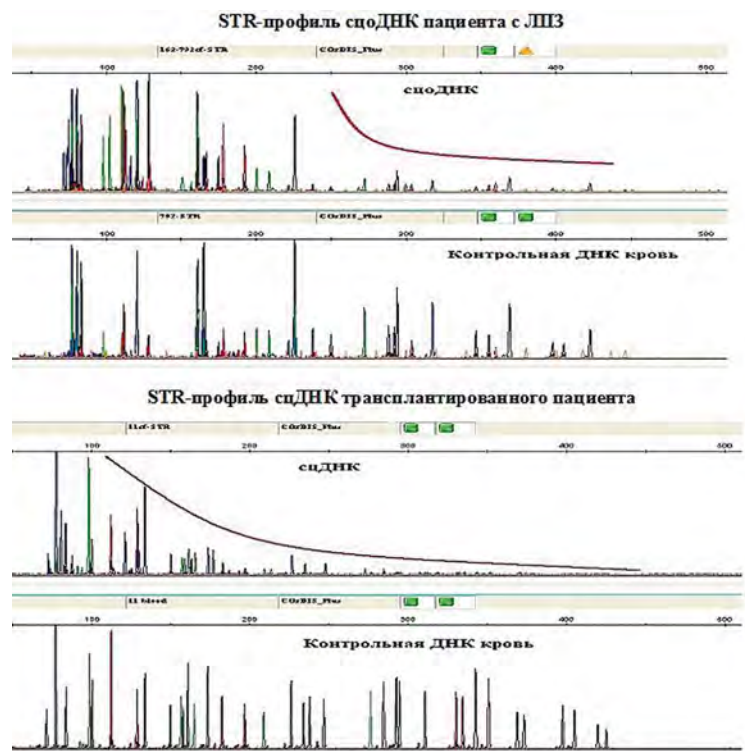


Рис. 2

наличие примеси геномной ДНК. Для мониторинга эффективности терапии большое значение имеет кинетика поступления и клиренса сцДНК, отслеживаемая по молекулярным маркерам, характерным для патологических и нормальных состояний. Здоровая сцДНК в плазме, отличающаяся множеством индивидуальных молекулярных маркеров, есть у пациентов после трансплантации печени.

Цель работы. Охарактеризовать фрагменты сцДНК у пациентов с ЛПЗ и сцДНК пациентов после трансплантации печени, методом фрагментного анализа. Сравнить длины фрагментов сцДНК пациентов после трансплантации и фрагментов сцДНК у пациентов с ЛПЗ.

Материалы и методы. В работу включены образцы 20 пациентов с ЛПЗ (ПМВКЛ, ДВККЛ) наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2022 — 2023 гг. и 44 образца от 35 пациентов хирургического отделения трансплантации печени ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Плазму получали из крови, центрифугируя трижды. СцДНК выделяли при помощи коммерческого набора QIAamp DNA (Qiagen, Германия). В качестве референса использовали ДНК, выделенную из осадка клеток крови. STR-профили оценивали в полимеразной цепной реакции (ПЦР) с праймерами к 19 тетрауклеотидным STR-маркерам и маркеру амелогенина, набор CoRDIS Plus (ООО «Гордиз», Россия). Фрагментный анализ выполняли на генетическом анализаторе «Нанофор-05» (ООО «Синтол», Россия). Флуоресценцию

амплификатов и их профиль анализировали в программном обеспечении GeneMapper (Applied Biosystems, США).

Результаты и обсуждение. У пациентов с ЛПЗ сцДНК совпадала с контрольной геномной ДНК в 9 случаях из 20, 11 образцов сцДНК совпадали с опухолевым профилем биоптата. В них выявлены aberrации (LOH и EMAST), на коротких и длинных фрагментах от D2S441 (80–130 пн) до SE33 (250–420 пн) с одинаковой аллельной нагрузкой. Это возможно при наличии в сцДНК фрагментов длиной больше, чем 450 п.н., так как в этом случае определяемые информативные маркеры присутствуют и на коротких фрагментах, и на длинных. В 33 из 44 образцов сцДНК из плазмы пациентов после трансплантации печени установлена примесь сцДНК донорского происхождения (дсцДНК) от 2 до 80%. При этом доля дсцДНК, определяемая по коротким STR-маркерам, выше, чем определяемая по длинным маркерам. Так, у пациента с массивным некрозом трансплантата доля дсцДНК от 74%, на маркерах длиной до 150 п.н. и уменьшается до 19% на маркерах длиной 300 п.н.

Заключение. Длина фрагментов сцДНК у пациентов с ЛПЗ и дсцДНК у пациентов после трансплантации печени различна. Фрагменты сцДНК неопухолевого происхождения преимущественно короче 200 п.н. У пациентов с ЛПЗ сцДНК представлена фрагментами не менее 450 п.н., что дает больше возможностей для мониторинга сцДНК в процессе терапии.

Новикова А. А., Фёдорова А. В., Хрульнова С. А., Сперанская Л. Л., Клясова Г. А.

ЭТИОЛОГИЯ ПЕРВОГО ЭПИЗОДА ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ И РАЗНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Инфекции кровотока (ИК) у больных с заболеваниями системы крови являются одним из наиболее тяжелых осложнений.

Цель работы. Изучить этиологию ИК у больных заболеваниями системы крови при разных вариантах противоопухолевой терапии и разных гематологических заболеваниях.

Материалы и методы. ИК были изучены у больных ФГБУ «НМИЦ гематологии» (01.01.22–30.09.23 г.). Кровь для микробиологического исследования брали при температуре $\geq 38^\circ$ в 2 флакона (аэробы/анаэробы, по 10 мл) и культивировали в автоматическом анализаторе. Идентификацию микроорганизмов проводили на масс-спектрометре (Bruker Daltonics, Германия), используя ускоренный метод (патент № 2750611 и 2739758 РФ) или из культуры. Для коагулазонегативных стафилококков (CoNS) и коринебактерий принимали во внимание их выделение из двух образцов. В исследование был включен первый эпизод ИК.

Результаты и обсуждение. Первый эпизод ИК был у 296 больных, было выделено 325 микроорганизмов (267 — в моноварианте,

29 — в сочетаниях). Среди 296 больных с ИК (м 153, ж 143; медиана возраста 45 лет (18–83 лет) преобладали больные острыми миелоидными лейкозами и миелодиспластическим синдромом (ОМЛ/МДС) — 97 (32,8%), далее следовали больные неходжкинскими лимфомами (НХЛ) — 70 (23,7%), множественной миеломой (ММ) — 46 (15,5%), острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) — 38 (12,8%) и другие — 45 (15,2%). Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) была выполнена 119 (40,2%) больным, из них аллогенная — 74 (25%), аутологичная — 45 (15,2%). Среди всех возбудителей преобладали грамотрицательные бактерии (55,4%), особенно у больных вне ТГСК (60,7%, $p=0,0171$), а после ауто-ТГСК было выявлено преобладание грамположительных бактерий (58,3%). Ведущую позицию занимали *Escherichia coli* (20,9%), далее следовали CoNS (14,8%) и *Klebsiella pneumoniae* (14,2%). Выявлены отличия в зависимости от противоопухолевого воздействия. Преобладание *E. coli* (24,6%) сохранялось для больных вне ТГСК, но 2-ю позицию занимали *K. pneumoniae* (16,2%), третью — CoNS (12%). Распределение основных возбудителей было следующим: при алло-ТГСК — CoNS (17,4%), *E. coli* (15,1%) и *Pseudomonas aeruginosa* (14%); при ауто-ТГСК — *Staphylococcus aureus* (22,9%), CoNS (20,8%) и *E. coli* (16,7%). Спектр возбудителей 1-го эпизода ИК представлен в таблице 1. При анализе спектра возбудителей ИК у больных без ТГСК при всех гематологических заболеваниях ведущую позицию занимали *E. coli* (19–38%), а при ММ — *E. coli* (25%) и *S. aureus* (25%). Основными микроорганизмами были: при ОМЛ/МДС и ОЛЛ — *E. coli* и *K. pneumoniae*; при НХЛ — *E. coli* и CoNS; при других диагнозах — *E. coli*, CoNS, *S. aureus* и *K. pneumoniae*, табл. 2.

Таблица 1. Спектр возбудителей 1-го эпизода ИК в зависимости от варианта противоопухолевой терапии

Микроорганизмы	Всего 325 n (%)	Вне ТГСК 191 n (%)	Алло-ТГСК 86 n (%)	Ауто-ТГСК 48 n (%)
Грамотрицательные бактерии	180 (55,4)	116 (60,7)	44 (51,2)	20 (41,7)
· Enterobacterales	135 (75)	90 (77,6)	30 (68,1)	15 (75)
· Неферментирующие бактерии	39 (21,7)	21 (18,1)	14 (16,3)	4 (20)
Грамположительные бактерии	143 (44)	73 (38,2)	42 (48,8)	28 (58,3)
<i>Candida spp</i>	2 (0,6)	2 (1,1)	0	0
Основные возбудители				
· <i>E. coli</i>	68 (20,9)	47 (24,6)	13 (15,1)	8 (16,7)
· CoNS	48 (14,8)	23 (12)	15 (17,4)	10 (20,8)
· <i>K. pneumoniae</i>	46 (14,2)	31 (16,2)	11 (12,8)	4 (8,3)
· <i>S. aureus</i> *	41 (12,6)	20 (10,6)	10 (11,6)	11 (22,9)
· <i>P. aeruginosa</i>	30 (9,2)	14 (7,9)	12 (14)	4 (8,3)
· <i>E. faecium</i> / <i>E. faecalis</i>	20/5 (7,7)	9/4 (6,8)	9/0 (10,5)	2/1 (6,3)
· Стрептококки группы viridans	16 (4,9)	11 (5,8)	5 (5,8)	0
Механизм резистентности				
Enterobacterales с продукцией БЛРС, всего	44/135 (32,6)	32/90 (35,6)	8/30 (26,7)	4/15 (26,7)
· <i>E. coli</i>	28/68 (41,2)	21/47 (44,7)	4/13 (30,8)	3/8 (37,5)
· <i>K. pneumoniae</i>	14/46 (30,4)	10/31 (32,3)	4/11 (36,4)	0
· Другие	2/44 (4,6)	1/32 (3,1)	0	1/4 (25)
Enterobacterales с продукцией карбапенемаз	22/135 (16,3)	16/90 (17,8)	2/30 (6,7)	4/15 (26,7)
· <i>K. pneumoniae</i>	16/22 (72,7)	12/16 (75)	1/2 (50)	3/4 (75)
· <i>E. coli</i>	6/22 (27,3)	4/16 (25)	1/2 (50)	1/4 (25)
<i>P. aeruginosa</i> с продукцией карбапенемаз	2/30 (6,7)	1/14 (7,1)	1/12 (8,3)	0/4
Ванкомицин-резистентный <i>E. faecium</i>	11/20 (55)	4/9 (44,4)	7/9 (77,8)	0/2

Примечание: * все штаммы чувствительны к оксацилину.

Таблица 2. Спектр возбудителей 1-го эпизода ИК у больных вне ТГСК в зависимости от гематологического диагноза

Микроорганизмы	ОМЛ/МДС Всего 62 n (%)	НХЛ Всего 58 n (%)	ОЛЛ Всего 26 n (%)	ММ Всего 12 n (%)	Другие Всего 33 n (%)
Грамотрицательные бактерии	40 (64,5)	33 (56,9)	18 (69,2)	6 (50)	19 (57,6)
· Enterobacterales	34 (85)	24 (72,7)	13 (72,2)	5 (83,3)	14 (73,7)
· Неферментирующие бактерии	5 (12,5)	8 (24,2)	4 (15,4)	0	4 (21,1)
Грамположительные бактерии	22 (35,5)	25 (43,1)	7 (27)	5 (41,7)	14 (42,4)
<i>Candida spp</i>	0	0	1 (3,8)	1 (8,3)	0
Основные возбудители					
· <i>E. coli</i>	18 (29)	11 (19)	8 (30,8)	3 (25)	7 (21,2)
· <i>K. pneumoniae</i>	12 (19,4)	8 (13,8)	4 (15,4)	2 (16,7)	5 (15,2)
· CoNS	5 (8)	9 (15,5)	0	2 (16,7)	7 (21,2)
· <i>S. aureus</i>	4 (6,5)	5 (8,6)	2 (7,7)	3 (25)	6 (18,2)
· <i>P. aeruginosa</i>	4 (6,5)	5 (8,6)	3 (11,5)	0	2 (6)
· <i>E. faecium</i> / <i>E. faecalis</i>	2/2 (6,5)	5/1 (10,3)	1/1 (7,7)	0	1/0 (3)
· Стрептококки группы viridans	6 (9,7)	3 (5,2)	2 (7,7)	0	0

Заключение. Спектр возбудителей 1-го эпизода ИК при разных вариантах противоопухолевой терапии и разных гематологических заболеваниях отличается. Ведущую позицию у больных вне ТГСК занимают *E. coli*, при алло-ТГСК — CoNS, при ауто-ТГСК — *S. aureus*

и *E. coli*. При гематологических заболеваниях вне ТГСК основными возбудителями являются: при ОМЛ/МДС и ОЛЛ — *E. coli* и *K. pneumoniae*, при ММ — *E. coli* и *S. aureus*, при НХЛ и других диагнозах — *E. coli* и CoNS.

Осипов А. А., Михайлова Е. А., Фидарова З. Т., Лучкин А. В., Обухова Т. Н., Галкина Н. Л., Луговская А. О., Галстян Г. М.,
Махиня С. А., Сабиров К. Р., Паровичникова Е. Н.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕЧЕНИЯ АНЕМИИ ФАНКОНИ С ТРИПЛИКАЦИЕЙ 3q26 НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Анемия Фанкони (АФ) является заболеванием из группы конституциональных аплазий костного мозга, протекающим с костномозговой недостаточностью и высокой частотой клональных осложнений, в том числе миелодиспластического синдрома (МДС) и острого миелоидного лейкоза, диагностируемым преимущественно в детстве (Me 7 лет). Однако, благодаря современным методам лечения, значительная часть больных доживает до взрослого возраста.

Цель работы. Провести анализ случая течения анемии Фанкони с трипликацией 3q26 на фоне беременности и послеродового периода.

Материалы и методы. Больная 18 лет, с диагнозом АФ наблюдалась совместно реаниматологами и гематологами с 16.09.23–05.10.23. Диагноз был установлен в возрасте 14 лет на основании персистирующей панцитопении, фенотипических особенностей (пигментация кожи по типу «кофе с молоком», гипоплазия тенара), гипоплазии костного мозга, положительного ДЭБ-теста. Проводилась гемотрансфузионная терапия. С 17 лет наблюдалась по поводу беременности, осложнившейся гестационным сахарным диабетом, гипертензией, а также было отмечено нарастание цитопенического синдрома. От прерывания беременности больная категорически отказалась. Родоразрешение выполнено на сроке 38 недель путем операции кесарева сечения, родился здоровый мальчик. Родовой и послеродовой периоды осложнились маточным кровотечением, эндометритом с формированием абсцесса малого таза, абдоминальным сепсисом, интерстициальной пневмонией, тромбоэмболией легочной артерии.

В тяжелом состоянии госпитализирована в отделение реанимации ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты и обсуждение. Было проведено комплексное обследование, по результатам которого выявлена глубокая тромбоцитопения ($7 \times 10^9/\text{л}$) и анемия (47 г/л), лейкоцитоз (максимально до $52,2 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофильным сдвигом (82,1%) на фоне течения септического шока. По данным цитологического и гистологического исследований выявлена гипоплазия костного мозга и признаки дизэритропоэза (>50%), дизганулоцитопоза (30–49%), дисмегакарицитопоза. ДЭБ-тест положительный. При стандартном кариотипировании выявлена трипликация 3q25–q28. При FISH подтверждена трипликация 3q26/EVI1 (73% ядер), инверсия/транслокация локуса EVI1 не обнаружена. Выявленные признаки миелодисплазии могут рассматриваться как проявление МДС, так и реактивных изменений на фоне воспалительного процесса. По данным литературы трипликация 3q26 при АФ может как предшествовать трансформации МДС, так и выявляться уже при его развитии. Несмотря на проводимую интенсивную противомикробную терапию, на 36-й день госпитализации больная скончалась от рефрактерного к терапии *K. pneumoniae/A. baumannii* септического шока и развития полиорганной недостаточности.

Заключение. Данный клинический случай показывает необходимость постоянного наблюдения гематологами больных врожденными аплазиями костного мозга не только в детском возрасте, но и во взрослом с целью своевременной диагностики тяжелых инфекционных осложнений и клональной эволюции.

Охота В. К., Кохно А. В., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Глинкина С. А., Бидерман Б. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЛЕНАЛИДОМИДОМ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Терапия леналидомидом у пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) демонстрирует высокую эффективность при наличии del(5q). Независимость от трансфузий эритроцитсодержащих компонентов донорской крови (ЭСКДК) достигается у 65–70% больных, цитогенетическая ремиссия у 35–40%. Предикторами неудачи терапии считаются зависимость от ЭСКДК, тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$, мутация в гене TP53. Оптимальная длительность лечения не определена.

Цель работы. Представить результаты наблюдения пациентов с МДС на терапии леналидомидом.

Материалы и методы. В НМИЦ гематологии наблюдалось 36 больных МДС в возрасте 57–67 (медиана (Me) 63) лет, из них мужчин 6, женщин 30. Распределение по вариантам МДС было следующее: МДС — 5q-22 (61%), МДС с мультиточечной дисплазией (МДС-МД) — 5 (14%), МДС с избытком бластов-1 (ИБ-1) — 9 (25%). Диагноз устанавливали на основании клинического анализа крови, цитологического, гистологического, цитогенетического, в т.ч. и методом FISH и молекулярно-генетического исследований костного мозга (КМ). Терапия леналидомидом проводилась в режиме 10 мг/сут 1–21 дни, орально, каждые 28 дней у 31 (86%) больного, у 5 (14%) в альтернативных режимах. Ответ на лечение оценивали после 2, 4, 6, 12 и 24-го курсов терапии.

Результаты и обсуждение. При исследовании кариотипа изолированная del(5q) выявлена у 20 (55%) пациентов, в сочетании с 1 другой абберацией — 8 (22%), с 2 — 1 (3%). У 9 (25%) больных del(5q) была определена методом FISH. Среди дополнительных аббераций

встречались +8, +21, del(20q), del(11q). Распределение больных по группам риска (IPSS-R) было: низкий риск — 9 (25%), промежуточный — 23 (64%), высокий — 4 (11%).

Зависимость от трансфузий ЭСКДК была у 31 (86%) пациента. В гемограмме: гемоглобин 54–73 (Me=60) г/л, тромбоциты—191–471 (Me=300) $\times 10^9/\text{л}$, лейкоциты—2,64,6 (Me=3,3) $\times 10^9/\text{л}$, абсолютное число нейтрофилов—1,2–2,3 (Me=1,5) $\times 10^9/\text{л}$. В миелограмме бластные клетки составили 1,2–5,1 (Me=2,8) %, эритроидный ряд 4,4–13 (Me=8,0) %. В трепанобиоптате КМ фиброз выявлен у 13 (36%) пациентов. Мутация TP53 обнаружена у 1 (14%) из 7 пациентов. Время от установления диагноза до начала терапии составило 34–185 (Me=77) дней. Длительность терапии леналидомидом была 2–12 (Me=6) курсов. Гематологический ответ (ГО) был получен у 31 (86%) больного, из них независимость от ЭСКДК достигнута у 29 (93%), в т.ч. у 8 из 9 (89%) пациентов МДС-ИБ-1, после 2–4 (Me=2) курса. Цитогенетический ответ (ЦГО) оценивали у 26 пациентов, и он был достигнут у 8 (31%) через 2–10 (Me=4) курсов. У 1 получен полный ЦГО в CD34⁺ клетках после 4-го курса. Прогрессия в МДС с ИБ-2 развилась у 5 (14%) больных через 177–803 (Me=356) дней от начала терапии и в острый миелоидный лейкоз у 1 (3%) через 193 дня. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток выполнена 2 (6%) пациенткам.

Заключение. Терапия леналидомидом у пациентов с МДС и del(5q) приводит к гематологическому ответу и независимости от ЭСКДК в 86% случаев. Леналидомид эффективен как при МДС с del(5q), так и при МДС с ИБ-1 и del(5q), и не увеличивает вероятность прогрессии в ОЛ.

Парамонова Е. В., Кичигина М. Ю., Тупицына Д. Н., Ключагина Ю. И., Шпирко В.О., Аракелян А. В., Трофимова О. П., Субботин А. С., Семенова А. А., Заводнова И.З., Тумян Г. С.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛОКАЛЬНЫМИ СТАДИЯМИ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУ МЗ РФ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Введение. Подходы к терапии больных с локальными, I–II стадиями кЛХ, формируются по результатам стратификации больных в группы риска и они существенно различаются. Авторитетные международные исследовательские группы используют различные параметры в качестве прогностических признаков и поразному формируют группы риска у этой категории больных. Все это создает определенные сложности в трактовке и сопоставлении результатов клинических исследований.

Цель работы. Определение оптимальной программы противопухолевой терапии у пациентов с III стадиями кЛХ, стратифицированных в прогностические группы с учетом различных факторов риска

Материалы и методы. В основу настоящего исследования положены клинические данные 125 пациентов с I–II стадиями впервые диагностированной кЛХ. Все пациенты получали лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2000 по 2022 г. Медиана возраста составила 29 лет, большинство женщины ($n=90$; 75%). Пациенты стратифицированы в 3 прогностические группы с учетом следующих факторов риска (ФР): В-симптомы; СОЭ; «Bulky»-средостение; число зон поражения; стадия «Е». В первую, благоприятную группу включены 22 (18%) пациента — стадия I-IIA без ФР; во вторую, группу с промежуточным прогнозом — 45 (36%) — стадия I-IIA/B, ≥ 3 зон поражения и/или СОЭ ≥ 30 мм/час при В-симптомах, либо СОЭ ≥ 50 мм/час при отсутствии таковых; третью, неблагоприятную группу, составили 58 (46%) больных — стадия I-IIA, «Bulky»-средостение и/или экстранодальные поражения (стадия «Е»). В первой группе пациенты

с В-симптомами отсутствовали, а в третьей — больные с симптомами интоксикации были исключены из анализа. Программы химиотерапии в группах риска различались. В первой группе — это 2–4 цикла ABVD, а в третьей — 6 циклов EACOPP-14. Во второй группе использовались и та и другая схемы. Именно у этой категории пациентов с промежуточным прогнозом программа лекарственной терапии претерпевала изменения с учетом результатов промежуточной ПЭТ2 и продолжалась в формате «деэскалации»: 2 цикла EACOPP-14 → ПЭТ2–негативный статус → 2 цикла AVD ($n=20$). Эта наиболее эффективная в настоящем исследовании модель не исключала возможность применения в группе промежуточного прогноза программ, предусматривающих либо 4 цикла только EACOPP-14 ($n=12$), либо 4–6 — только ABVD ($n=13$). Лучевая терапия после завершения лекарственного этапа проведена у 113 (91%) больных.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 46 месяцев. Лечение в целом оказалось высокоэффективным: 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 93%, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) — 99%. Рецидивы возникли у 8 больных, причем в 2-х случаях через 3 месяца после завершения лечения. В группе пациентов с промежуточным прогнозом, получивших лечение в формате: 2 цикла EACOPP-14 → ПЭТ2–негативный статус → 2 цикла AVD ($n=20$) — рецидивов не было.

Закключение. Стратификация пациентов в три группы прогноза позволяет определить наиболее оптимальную по объему, эффективности и профилю токсичности программу лечения больных с локальными стадиями кЛХ.

Петинати Н. А.¹, Садовская А. В.¹, Васильева А. Н.¹, Алешина О. А.¹, Арапиди Г. П.², Смирнов И. П.², Лагарькова М. А.², Дризе Н. И.², Паровичникова Е. Н.¹

ПРОТЕОМ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «ФНКЦ ФХМ им. Лопухина ФМБА»

Введение. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) костного мозга больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) отличаются от МСК здоровых доноров по функциональным свойствам, экспрессии поверхностных маркеров и паттерну транскрипции генов.

Цель работы. Целью данной работы было исследование белкового состава (протеома) МСК больных ОМЛ в дебюте и ремиссии заболевания.

Материалы и методы. Исследовали протеом МСК, выделенных из костного мозга 3 больных ОМЛ в дебюте и ремиссии заболевания. Контрольную группу составили МСК 3 здоровых доноров соответствующего возраста. МСК выделяли и культивировали стандартным способом. Белки выделяли из осадка клеток, хранящихся при температуре -70 °C, стандартным способом для последующего анализа LC-MS/MS на масс-спектрометре Orbitrap Q Exactive HF-X.

Результаты и обсуждение. Было проанализировано 4062 белка. Из них 813 не обнаруживались в МСК доноров, но определялись в МСК больных ОМЛ. 328 белков, выявленных у доноров, не определялись в протеоме МСК больных ОМЛ. В МСК больных ОМЛ в дебюте заболевания почти в 2 раза больше белков главного комплекса гистосовместимости I класса, чем в МСК здоровых доноров. При достижении ремиссии количество этих белков снижается, но не достигает уровня доноров. В МСК больных значительно повышено количество белков PDGFR α и PDGFR β . При достижении ремиссии их количество уменьшается, но продолжает оставаться выше, чем в донорских клетках. В дебюте ОМЛ в МСК больше белков STAT1, STAT2, STAT3 и STAT6, чем в контрольных донорских клетках. Все

вышеперечисленные изменения свидетельствуют об активации МСК в дебюте ОМЛ. В МСК больных существенно снижено количество ITFG1, что свидетельствует о снижении иммуномодулирующей функции этих клеток. Также в МСК ОМЛ в дебюте заболевания снижено количество белка TGF β 1 как свободного, так и входящего в состав большого латентного комплекса, что указывает на снижение способности МСК при ОМЛ удерживать стволовые кроветворные клетки в состоянии покоя. Снижение представленности различных субъединиц цитохром С-оксидазы в МСК пациентов с ОМЛ говорит о нарушении метаболических процессов в этих клетках. У больных в дебюте заболевания существенно снижено количество виментина, играющего важную роль в закреплении органелл и поддержании их положения в цитозоле клеток. Виментин, основной компонент семейства белков промежуточных филаментов, повсеместно экспрессируется в нормальных МСК. Он поддерживает клеточную целостность и обеспечивает устойчивость к стрессу. Снижение представленности этого белка в МСК больных ОМЛ и невозможность ее при достижении ремиссии указывает на нарушение функций этих клеток, непосредственно участвующих в поддержании нормального кроветворения.

Закключение. Сравнительный анализ белкового состава МСК продемонстрировал функциональные патологические изменения в МСК из костного мозга больных ОМЛ. Дальнейшие исследования могут сформировать предпосылки для восстановления этих клеток в организме с помощью терапевтических препаратов. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22–15–00018, <https://rscf.ru/project/22–15–00018/>).

Познякова Ю. М., Пшеничникова О. С., Мишина О. С., Чернецкая Д. М., Толмачева А. О., Пустовая Е. И., Яковлева Е. В., Меликян А. Л., Зогуля Н. И., Сурин В. Л.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является наиболее распространенной причиной тромбоцитопении. Однако для надежного установления такого диагноза следует исключить другие возможные причины тромбоцитопении, например наследственные нарушения тромбопоэза. Наследственные тромбоцитопении представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которые приводят к вариабельному клиническому фенотипу, варьирующемуся от бессимптомного течения до тяжелого спонтанного кровотечения.

Цель работы. Целью нашей работы было выявление наиболее часто встречающихся наследственных тромбоцитопений в российской популяции.

Материалы и методы. Для данной работы были отобраны пациенты, удовлетворяющие одному из следующих критериев: 1) пациенты поступили с подозрением на конкретный тип наследственной тромбоцитопении 2) дебют тромбоцитопении в детстве 3) тромбоцитопения отмечается в семейном анамнезе 4) присутствуют аномалии тромбоцитов. Пациенты с подозрением на конкретный тип тромбоцитопатии были исследованы с использованием секвенирования по Сэнгеру, остальные были направлены на таргетное секвенирование и полногеномное секвенирование.

Результаты и обсуждение. После анализа данных было выявлено, что наиболее часто встречаются МУН9-ассоциированные заболевания (7 человек), тромбастения Гланцмана (5 человек) и Синдром Бернара — Сулье (3 человека), остальные варианты тромбоцитопатий встретились единично. У семи неродственных пациентов (у шести из них был входящий диагноз «МУН9-ассоциированные

заболевания») мы обнаружили три известных патогенных варианта: p.Arg702His (N=1), p.Arg1165Cys (N=3) и p.Glu1841Lys (N=3). Все они располагались в так называемых «горячих точках», ранее описанных для мировой популяции. У трех неродственных пациентов (из них у двоих был входящий диагноз «синдром Бернара-Сулье») встретилась делеция двух нуклеотидов p.Tyr534CysfsTer82 (c.1601_1602del) в гене GP1BA в гомозиготном (1 пациент) и гетерозиготном (2 пациента) состоянии. У пяти неродственных пациентов были обнаружены патогенные варианты в генах ITGA2B (p.Leu604ProfsTer7 (c.1810incC)), p.Gln778Pro и p.Val455ProfsTer2 (c.1363delG)), ITGB3 (p.Asp749Asn) и RASGRP (p.Gly248Arg). Все варианты встретились единично. Стоит отметить, что со входящим диагнозом «тромбастения Гланцмана» в лабораторию поступило 7 человек и из них лишь у 4 диагноз был подтвержден результатом генетического исследования. Несмотря на небольшую выборку пациентов с данными заболеваниями, можно заметить, что для МУН9-ассоциированных заболеваний и синдрома Бернара — Сулье наблюдаются соответствующие «хот-споты», с которых следует начинать молекулярные исследования для оптимизации процесса верификации диагноза. В то же время у пациентов с тромбастенией Гланцмана наблюдается разрозненная локализация патогенных вариантов по трем генам, ассоциированным с данным заболеванием.

Заключение. МУН9-ассоциированные заболевания, тромбастения Гланцмана и синдром Бернара — Сулье являются одними из наиболее частых причин тромбоцитопений. Генетическое тестирование позволяет провести точную дифференциацию заболеваний и способствует назначению соответствующей терапии.

Поляков Ю. Ю.¹, Барях Е. А.¹, Мисюрин Е. Н.¹, Желнова Е. И.¹, Яцков К. В.¹, Мингалимов М. А.¹, Толстых Т. Н.¹, Чуднова Т. С.¹, Иванова Д. Д.¹, Конева А. И.¹, Абуева А. У.², Головкина А. Н.³, Кочнева О. Л.¹, Зотина Е. Н.¹, Гаглоева Д. Э.¹, Лысенко М. А.¹

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И ФАКТОРЫ РИСКА ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМой, СОПРЯЖЕННОЙ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; г. Москва, ²Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, ³ФГБУ «ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России»

Введение. Коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, ставит перед гематологами новые вызовы, подчеркивая уязвимость пациентов из группы злокачественных гематологических новообразований, в частности пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ).

Цель работы. Выявление факторов риска внутригоспитальной летальности для пациентов с ДВКЛ сопряженной с COVID-19.

Материалы и методы. С апреля 2020 по декабрь 2022 г. на базе гематологической службы городской клинической больницы №52 г. Москва (ГКБ №52 ДЗМ) наблюдались 112 пациентов (возраст ≥18

лет) с ДВКЛ в сочетании с COVID-19. Для определения факторов риска внутригоспитальной летальности выполнен многофакторный (логистическая регрессия) статистический анализ. Конечной точкой исследования являлась бинарная переменная — жизненный статус больного (выписан живым или летальный исход).

Результаты и обсуждение. В ретроспективный анализ включено 58 мужчин, 54 женщины, из которых 24 имели летальный исход. В однофакторном анализе статистически значимыми на период госпитализации были: статус гематологического заболевания (прогрессия/рецидив) ПЦР-положительный результат, С-РБ более 6 мг/л, уровень тромбоцитов менее 100 тыс/мкг, гемоглобина менее 120 г/л, альбумина менее 35 г/л, ЛДГ выше 248 ЕД/л, D-димер более 500 нг/мл и степень поражения ткани легких по данным КТ более 50% (КТ

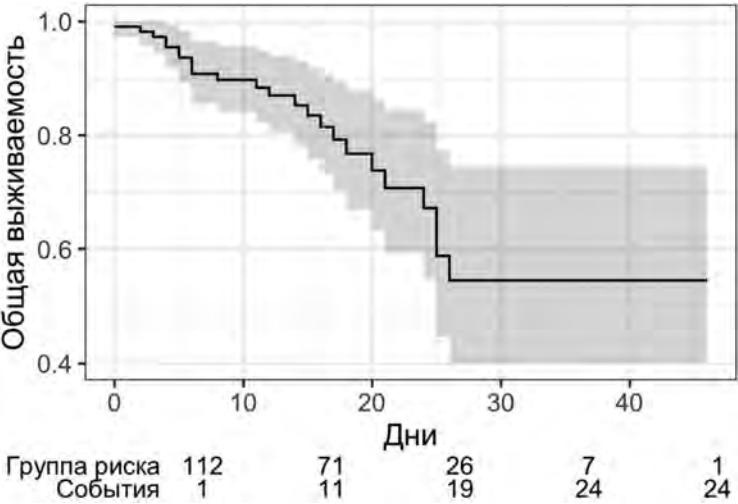


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов представленной когорты

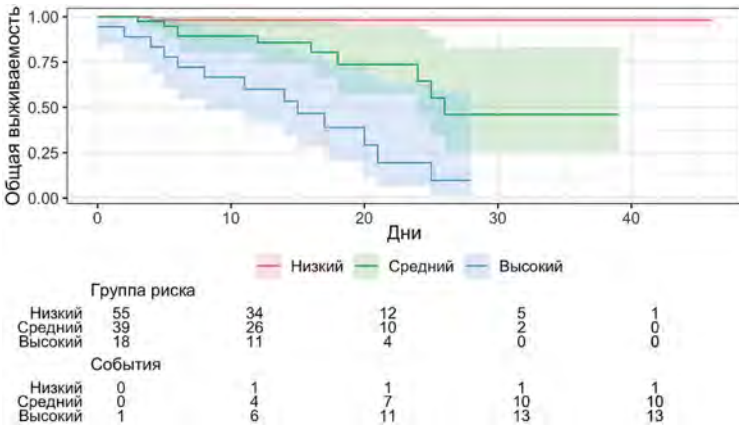


Рис. 2. Общая выживаемость прогностической модели

2-й степени и более), ДН 2-й степени и более. Финальная модель построена путем минимизации информационного критерия Акаике. В рассматриваемой когорте 24 пациента (21,4% от общего числа) имели летальный исход в период госпитализации, медиана которой составила 13 дней (разброс 1–46 дней). Согласно нашей стратегии построения прогностической модели, на начальном этапе показатели, различающиеся между исследуемыми группами на уровне $p < 0,25$. Далее, среди лишь этих показателей был рассчитан оценка важности признаков для 1000 бутстрэп перестановок с повторениями. Итоговая модель выживаемости включала показатели, вошедшие в более чем 70% моделей, а именно показатели альбумина, статус гематологического заболевания (рецидив/прогрессия), ДН 2 и результаты положительного ПЦР теста. Финальный показатель

представляет собой сумму этих показателей и, следовательно, риск летального исхода пациента характеризуется величиной от 0 до 4. Для удобства шкала оценки риска летального исхода от 0 до 4 была далее категоризирована на уровни «низкая» (0–1), «средняя» (2) и «высокая» (3–4). Отношение рисков при сравнении средней и низкой групп риска равняется $HR=2,55$ (95%ДИ 1,63–100,1, $p=0,015$), а при сравнении низкой и высокой — $HR=3,81$ (95%ДИ 5,87–344,3, $p<0,001$).

Заключение. Факторами неблагоприятного прогноза внутригоспитальной летальности для пациентов с ДВКЛ сопряженной с COVID-19, вызванной SARS-CoV-2 на момент госпитализации в стационар стали: альбумин менее 35 г/л, статус гематологического заболевания (рецидив/прогрессия), ДН 2 и положительный ПЦР тест.

Попова М. О.¹, Чекалов А. М.¹, Рогачева Ю. А.¹, Цыганков И. В.¹, Зюзгин И. С.², Валченков С. А.², Зверькова А. А.², Успенская О. С.³, Ружинская О. С.³, Рябчикова В. В.⁴, Лепик К. В.¹, Федоровна Л. В.¹, Байков В. В.¹, Михайлова Н. Б.¹, Кулагин А. Д.¹

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ЛИМФОМой: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ²НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, ³ЛОКБ, ⁴ГБ № 31

Введение. Несмотря на широкое применение антиретровирусной терапии (АРВТ), инфекция, обусловленная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) связана с увеличением заболеваемости неходжкинской лимфомой (НХЛ) и лимфомой Ходжкина (ЛХ). Одновременно трансплантация аутологичных стволовых клеток (ауто-ТГСК) становится реальным подходом к спасению или консолидации пациентов с ВИЧ-ассоциированной лимфомой. Однако количество проспективных многоцентровых исследований методом «случай-контроль», подтверждающих безопасность и эффективность ТГСК при ВИЧ-ассоциированных лимфомах, ограничено.

Цель работы. Визучить безопасность и эффективность ауто-ТГСК у пациентов с ВИЧ-ассоциированной лимфомой по сравнению с пациентами без ВИЧ в проспективном исследовании.

Материалы и методы. В проспективное исследование методом «случай-контроль» были включены 115 пациентов, которым выполнена ауто-ТГСК. В период с 2016 г. по 2022 г. в четырех центрах ТКМ в Санкт-Петербурге было выполнено 23 ауто-ТГСК пациентам с ВИЧ-ассоциированной лимфомой (основная группа, $n=23$). В контрольную группу вошли 92 неВИЧ-инфицированных пациента ($n=92$, 1:4) из центров участников. Характеристики пациентов, заболевания и лечения представлены в таблице 1. На момент ТГСК в основной группе вирусная нагрузка ВИЧ была неопределяемой; медианное количество CD4+ клеток составило 471,5 (210–715) клеток/мкл; все пациенты получали АРВТ. Медиана времени наблюдения составила 19,5 (0,1–80) месяцев. Первичными конечными точками были общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и время до прогрессирования (ВДП) через 2 года после ауто-ТГСК. Вторичными конечными точками были время восстановления гемопоэза и летальность, не связанная с рецидивом (ЛНР).

Результаты и обсуждение. ОВ за 2 года ($n=115$) составила 93%: 91,3% в основной группе, 93,5% — в контрольной группе, и достоверно не различалась между группами ($p=0,713$). ВБП в течение 2х лет в основной группе составила 78,3% и не отличалась от контрольной группы 75% ($p=0,850$). ВДП в течение 2х лет составила в основной группе 13%, в контрольной группе — 18,5% ($p=0,624$). Медиана времени восстановления лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов составила Д+14 (10–25), Д+16 (10–30), Д+15 (7–31) соответственно в основной группе и Д+12 (8–22), Д+13 (8–23), Д+13 (4–31) в контрольной группе. Восстановление нейтрофилов было статистически значимо медленнее в основной группе (лог-ранг $p=0,033$; U-критерий Манна — Уитни $p=0,018$). ЛНР в течение 2 лет составила в основной группе 8,7%, в контрольной группе — 6,5% ($p=0,673$).

Заключение. Двухлетняя общая выживаемость у больных ВИЧ-ассоциированной лимфомой составила 91,3%, ВБП — 78,3%, ВДП — 13%, ЛНР — 8,7% и не отличалась от контрольной группы. Восстановление нейтрофилов после ТГСК было значимо медленнее в группе исследования. Данные проспективного многоцентрового

исследования «случай-контроль» предоставляют дополнительные свидетельства того, что ауто-ТГСК является безопасным и эффективным подходом для пациентов с ВИЧ-ассоциированной лимфомой.

Таблица 1. Характеристики пациентов, заболевания и лечения

Показатели	Группа исследования (ВИЧ)	Группа контроля (неВИЧ)	P
	n	n	
Пациенты (n=115)	23	92	
Медиана возраста	41 (31–57)	41 (19–65)	NS
Мужской пол	18 (78%)	58 (63%)	0,168
Диагноз			
Неходжкинская лимфома	15 (65%)	52 (56,5%)	0,450
ДБКЛ / ПМБКЛ / ВКЛВСЗ	7 (47%)	43 (83%)	0,05
Плазмобластная	4 (27%)	0	<0,001
Беркитта/Беркиттоподобная	2 (13%)	1 (2%)	0,06
Периферическая Т-клеточная	1 (6,5%)	4 (7,5%)	0,895
Первичная лимфома ЦНС	1 (6,5%)	4 (7,5%)	0,895
Лимфома Ходжкина	8 (35%)	40 (43,5%)	0,450
Смешанно-клеточная	5 (62,5%)	14 (35%)	0,147
Нодулярный склероз	3 (37,5%)	26 (65%)	0,147
Стадия на момент диагностики			
II	3 (13%)	22 (24%)	0,259
III	6 (26%)	18 (19,5%)	0,429
IV	14 (61%)	52 (56,5%)	0,707
Поражение костного мозга	5 (22%)	10 (10,8%)	0,167
Лечение до ауто-ТГСК			
Медиана линий ПХТ	2 (1–5)	2 (1–5)	NS
Лучевая терапия	3 (13%)	18 (19,5%)	0,470
Статус заболевания на момент ауто-ТГСК			
Полный ответ (ПО)	17 (74%)	57 (62%)	0,285
Частичный ответ (ЧО)	6 (26%)	35 (38%)	0,285
Режим кондиционирования ауто-ТГСК			
BEAM	3 (13%)	17 (18,5%)	0,539
BeEAM (Be — bendamustine)	17 (74%)	67 (72,8%)	0,671
BuCy	1 (4,3%)	2 (2,2%)	0,559
LEED (Mel, Cy, etoposide, dexamethasone)	2 (8,7%)	6 (6,5%)	0,714
кондиционирование +Rituximab	6 (26%)	22 (24%)	0,828
кондиционирование +Nivolumab	0	2 (2,1%)	0,476
Редукция этопозида	14 (61%)	19 (20,6%)	<0,001
Медиана CD34+ клеток 10 ⁶ /кг веса	3,79 (2,7–26,0)	6,85 (1,46–49,8)	NS
Время от диагноза до ауто-ТГСК (мес)	19,8 (9–71)	9 (7–73)	NS
Медиана времени наблюдения после ТГСК	24,7 (0,1–79)	17,7 (0,4–80)	NS

Ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ДБКЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ПМБКЛ — первичная медиастенальная В-клеточная лимфома, ВКЛВСЗ — В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, ПХТ — противоопухолевая химиотерапия, ПО — полный ответ, ЧО — частичный ответ, NS — не значимо.

Поспелова Т. И.¹, Скворцова Н. В.¹, Нечунаева И. Н.², Воронцова Е. В.³ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМОРБИДНОСТИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ
В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», ²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2», ³Государственная Новосибирская областная клиническая больница

Введение. Множественная миелома (ММ) — неизлечимое злокачественное заболевание. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составляет 70 лет, причем у 37% больных заболевание диагностируется в возрасте ≥ 75 лет. В терапии ММ за последние 20 лет достигнуты значительные успехи, связанные с внедрением новых лекарственных препаратов (ИП, IMiDs, MAT), что привело к увеличению ОВ пациентов во всех возрастных группах. Дальнейшее увеличение ОВ у пожилых и ослабленных больных ММ ограничено ввиду наличия коморбидности, которая отягощает течение основного заболевания, препятствует проведению адекватной терапии, увеличивает риск её осложнений.

Цель работы. Оценить прогностическое значение отдельных сопутствующих заболеваний и известных индексов коморбидности (CIRS-G, M.Charlson (CCI), MCI) в прогнозировании ОВ у больных ММ в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование были включены 369 пациентов с впервые диагностированной ММ (ВДММ) (134 мужчины и 235 женщин). Медиана возраста больных — 69 лет (диапазон от 32 до 82 лет). Коморбидность пациентов оценивалась до начала терапии с помощью индексов коморбидности CIRS-G, M.Charlson и MCI. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 23. Анализ прогностической значимости изучаемых факторов в отношении ОВ проводили с помощью метода регрессии Кокса с расчетом ОШ и 95%ДИ.

Результаты и обсуждение. У больных с ВДММ в реальной клинической практике отмечена высокая, нарастающая с возрастом, частота

встречаемости сопутствующих заболеваний (91% у пациентов молодого/среднего, 97,7 и 100% у пациентов пожилого и старческого возраста). Коморбидность достоверно снижает ОВ больных ММ и наиболее важными предикторами снижения ОВ являются нарушения ритма и проводимости (ОШ — 2,762, $p<0,002$), хр. панкреатит (ОШ — 1,864, $p<0,001$), абдоминальное ожирение ≥ 2 степени (ОШ — 1,948, $p<0,002$), ХОБЛ (ОШ — 2,105, $p<0,021$), ХБП ≥ 4 стадии (ОШ — 2,255, $p<0,003$), ХСН $\geq$ IIa стадии ФК II (по ОССН) (ОШ — 1,915, $p<0,002$). Наибольшее значение в прогнозировании ОВ, эффективности и переносимости ХТ у пациентов с ММ имеет индекс MCI (ОШ — 3,771, $p<0,001$). Пациенты с ММ, отнесенные к группе высокого риска по MCI характеризуются меньшей частотой и глубиной ответа на терапию I линии, меньшим временем до I рецидива, большей частотой развития токсичности ≥ 3 степени, отмены терапии или редукции дозы препаратов, меньшей ВБП (медиана ВБП — 11,5 месяца в группе высокого риска MCI против 18,5 месяца в группе стандартного риска MCI, log rank $p=0,022$, ОШ — 2,36 (95%ДИ 1,52–4,27).

Заключение. Всем пациентам с ВДММ необходимо оценивать сопутствующие заболевания для выбора персонализированных терапевтических подходов и прогнозирования неблагоприятного исхода и осложнений лечения. Наиболее оптимальным инструментом для оценки сопутствующей патологии у пациентов с ММ является индекс MCI, показавший достоверно лучшее распределение пациентов на прогностические группы, согласно показателю ОВ (5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска MCI составляет $(36,5\pm 3,4)$ % против $(76,3\pm 2,5)$ % в группе стандартного риска M-MCI, log rank $p=0,012$).

Пшеничникова О. С., Саломашкина В. В., Чернецкая Д. М., Яковлева Е. В., Дмитриева О. С., Лихачева Е. А., Зозуля Н. И., Сурин В. Л.

МУТАЦИОННЫЙ СПЕКТР ГЕНА F8 У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гемофилия А (OMIM № 306700) — это наследственное X-сцепленное рецессивное заболевание системы свертывания крови. Оно встречается с частотой 1:5000 мальчиков и развивается в результате нарушений в гене F8 (Xq28). На сегодняшний день в международных базах данных описано свыше 3500 различных мутаций, приводящих к гемофилии А. Информация о конкретном генном нарушении при гемофилии А необходима для проведения генетического консультирования родственников пробанда, пренатальной диагностики и ЭКО у носителей мутации.

Цель работы. Для улучшения качества молекулярно-генетической диагностики важно накопление популяционной информации, поэтому целью данной работы было увеличение репрезентативности и описание мутационного спектра российской выборки пациентов с гемофилией А.

Материалы и методы. В исследование были включены данные по 281 неродственным пациентам с гемофилией А разной степени тяжести из разных регионов России, собранные в период с 1990 по 2023 г. ДНК выделяли из периферической крови фенолхлороформным методом. Для пациентов со средней и тяжелой формой заболевания в первую очередь проверяли наличие наиболее часто встречающихся нарушений — инверсий inv22 и inv1. В случае их отсутствия или легкой формы гемофилии с помощью секвенирования по Сэнгеру анализировали все функционально-важные участки гена F8. Крупные делеции и инсерции подтверждали с помощью MLPA.

Результаты и обсуждение. По результатам исследования у 275 пациентов из 281 (97,8%) было выявлено 102 различных патогенных

варианта в гене F8, 36 из которых ранее не были описаны. В 140 случаях была выявлена инверсия inv22 (50,9%), в 12 — inv1 (4,4%). Крупные делеции (1–10 экзонов) были выявлены у 6 пациентов (2,2%), крупная инсерция — у одного пациента (0,4%). Для трех делеций были охарактеризованы точки разрыва, они попали на Alu-повторы в интронах или находились по соседству с ними. В двух случаях одна из точек разрыва находилась в интроне 6. Наши и литературные данные указывают на то, что он является «горячей областью» для разрывов. Инсерция представляла собой ретро-транспозон SVA, встроившийся в экзон 14. Еще у 121 пациента были описаны точечные мутации. Кроме преобладающих миссенс-мутаций (47 вариантов у 59 пациентов) мы выявили 35 различных вариантов, ведущих к укорачиванию белка у 48 пациентов (17,4%). Среди них было 20 нонсенс-мутаций, 6 микроделций, 4 микродупликации и 5 инделей. У 10 пациентов (3,6%) было выявлено 10 различных мутаций, нарушающих процесс сплайсинга. Еще у одного пациента (0,4%) была обнаружена микроделция без сдвига рамки считывания.

Заключение. Данная работа является крупнейшим молекулярно-генетическим исследованием гемофилии А в России. В целом мутационный спектр гена F8 в российской популяции отражает мировые тенденции, однако встречаются и особенности, такие как мутация с эффектом основателя у пациентов с легкой формой гемофилии А, отличающийся паттерн мутирования СрG-динуклеотидов и т.д. Полученные данные важны для улучшения качества генетической диагностики гемофилии А в нашей стране.

Решетова А. И.¹, Грозов Р. В.¹, Бадаев Р. Ш.¹, Заммиева Д. Б.¹, Ломаиа Е. Г.¹, Трофимов П. Н.², Самцов А. В.², Хайрутдинов В. Р.², Головкин А. С.¹, Моторин Д. В.¹

ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ ЭЛАФИН КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР ОСТРОЙ КОЖНОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, ²ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

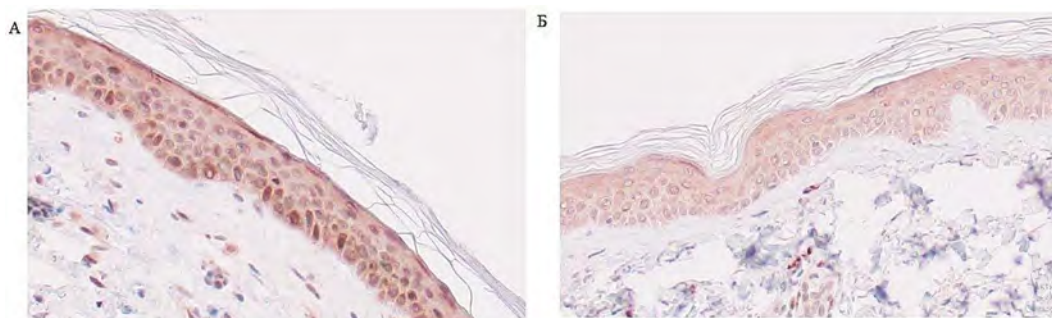
Введение. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ) является одной из основных причин смерти пациентов после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК), несмотря на использование посттрансплантационного циклофосфида (ПТЦ). Поражение кожи различной степени тяжести отмечается в 40–60% случаев ОРТПХ и определяет до 15% смертности. Определение биомаркеров и их роли в развитии ОРТПХ важно для улучшения клинической и гистопатологической диагностики, прогнозирования возникновения данного осложнения и оценке ответа на терапию. На сегодняшний день существуют ограниченные доказательства в поддержку их использования в клинической практике. Одним из перспективных биомаркеров, связанных с диагностикой кожной ОРТПХ, является элафин (ингибитор пептидазы 3) эпителиальный белок, секретируемый кератиноцитами в ответ на IL-1 и TNF-α.

Цель работы. Оценить диагностический потенциал элафина как маркера острой кожной реакции «трансплантат против хозяина».

Материалы и методы. В исследовании было включено 15 пациентов с ОРТПХ кожи I–IV степени (I ст., $n=4$; II ст., $n=5$; III–IV ст., $n=6$) после гапло-ТГСК. Биопсия кожи выполнялась в день появления клинических признаков ОРТПХ. Экспрессия эпидермального элафина оценивалась иммуногистохимическим методом: высоко положительным считалось окрашивание $\geq 90\%$ кератиноцитов, положительным считалось окрашивание $\geq 50\%$, слабоположительным — $< 50\%$ кератиноцитов и отрицательным — окрашивание $< 20\%$ кератиноцитов эпидермиса. Окончательный диагноз ОРТПХ устанавливался на основании клинических проявлений и полученных гистопатологических признаков (Glucksberg grade, Lerner et al., 2015). В качестве положительного контроля было проанализировано 18 образцов кожи пациентов с псориазом (Tanaka et al., 2000; Kamsteeg et al., 2010), в качестве отрицательного контроля оценены 5 образцов кожи от здоровых доноров.

Результаты и обсуждение. Кожная ОРТПХ возникала в среднем через 20 дней после гапло-ТГСК (5–45 дней). Гистологический диагноз РТПХ был поставлен в 14 случаях (93%). У пациентов с легкой ($n=9$) и тяжелой степенью ($n=6$) РТПХ были выявлены различные уровни экспрессии элафина. В образцах здоровой кожи была выявлена слабая экспрессия элафина ($< 50\%$), а в коже пациентов с псориазом — экспрессия была высоко положительной ($\geq 90\%$). У пациентов с ОРТПХ кожи I и II степени экспрессия элафина незначительно превышала данный показатель здоровых реципиентов ($p=0,024$), в то время как при ОРТПХ III–IV степени она приближалась к таковой при псориазе ($p=0,031$). Дискератоз и вакуолизация не ассоциировались с более высокой экспрессией элафина, а утолщение эпидермиса (среднее количество слоев), коррелировало с повышенной экспрессией элафина при РТПХ III–IV степени.

Заключение. Уровень экспрессии элафина кератиноцитами достоверно выше у пациентов с ОРТПХ III–IV степени, что позволяет рассматривать его как дополнительный диагностический биомаркер тяжелой ОРТПХ. При этом, уровни экспрессии элафина в коже здоровых реципиентов и в коже пациентов с легкой РТПХ имели минимальные отличия, что ставит под сомнение возможность использования данного метода для диагностики начальных проявлений ОРТПХ кожи.



Различные уровни экспрессии элафина при острой кожной реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ); а) легкая ОРТПХ (I–II ст) Рис.

Романенко Н. А.

ОСЛОЖНЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОСТТРАНСФУЗИОННОЙ ПЕРЕГРУЗКОЙ ЖЕЛЕЗА

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Коррекция анемии в категории пациентов с заболеваниями системы крови требует нередко многочисленных трансфузий эритроцитов (ТЭ), что может приводить к перегрузке железом с развитием гемосидероза внутренних органов.

Цель работы. Определить частоту перегрузки железом и ассоциированные с ней осложнения.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с апластической анемией (АА) в возрасте (Me) 36 лет ($n=117$), миелодиспластическим синдромом (МДС), в возрасте 66 лет ($n=239$), первичным миелофиброзом (ПМФ), в возрасте 67 лет ($n=35$) и β-талассемией 28 лет ($n=78$), получивших множественные ТЭ (не менее 4 доз в сумме). Оценена связь количества ТЭ с уровнем сывороточного ферритина (СФ) и частотой осложнений.

Результаты и обсуждение. ТЭ больным АА проведены в количестве (суммарно доз) 5–134 единиц, ≥ 20 переливаний получили 70,9% пациентов. Перегрузка железом (СФ ≥ 1000 нг/мл) выявлена в 55,4% случаев. Уровень СФ был ниже у больных, получивших менее 20 доз эритроцитов 319 ± 56 нг/мл против пациентов, получивших ≥ 20 доз — 2950 ± 208 ($p < 0,001$). Больные МДС получили 4–164 ТЭ, более ≥ 20

перелито 59,4%. Перегрузка железом наблюдалась у 63,5% больных. Лица, получившие менее 20 доз пациенты имели СФ 590 ± 67 нг/мл, а получившие ≥ 20 ТЭ, уровень ферритина составил 2920 ± 79 нг/мл ($p < 0,001$). Больным ПМФ проведено 5–181 ТЭ, более 20 доз перелито 62,9% больным. Перегрузка выявлена у 65,8% больных. Пациенты, получившие менее 20 доз эритроцитов, имели СФ 612 ± 99 нг/мл, пациенты, получившие ≥ 20 доз — значительно выше — 2808 ± 287 нг/мл ($p < 0,001$). Больным β-талассемией проведено 4–764 переливаний эритроцитов: ≥ 20 ТЭ получили 57,7% пациентов. Перегрузка железом отмечалась у 57,6% больных. У пациентов, получивших < 20 доз СФ составил 1978 ± 187 нг/мл, получивших ≥ 20 доз — 3290 ± 44 нг/мл ($p < 0,001$). У пациентов с АА существенно чаще наблюдались нарушения со стороны сердечнососудистой системы (24,8%) и печени (22,2%) по сравнению с патологией иммунной (12,8%) и эндокринной систем (7,7%) ($p < 0,05$). У больных МДС нарушения иммунной (30,4%) и сердечно-сосудистой системы (20,1%) преобладали над патологией печени (14,0%) и эндокринной системы (5,8%) ($p < 0,05$); аналогично при ПМФ — чаще были нарушения со стороны сердечно-сосудистой (62,9%) и иммунной системы (40%) по сравнению с печеночной (22,9%) и эндокринной дисфункцией (20,0%) ($p < 0,05$). При β-талассемии

чаще имела место печеночная дисфункция (54,7%) ($p < 0,05$) по сравнению с сердечно-сосудистой (35,9%), эндокринной (30,8%) и иммунной систем (19,2%).

Заключение. Перегрузка железом констатирована преимущественно у пациентов, получивших более 20 ТЭ. При АА количество

больных с перегрузкой железом было меньше, хотя они получили более 20 доз, что обусловлено частыми проявлениями геморрагического синдрома. Чаще преобладали осложнения, ассоциированные с перегрузкой железом, в виде дисфункции сердечно-сосудистой, иммунной системы и печени, реже — эндокринной системы.

Садовская А. В., Петинати Н. А., Сац Н. В., Дризе Н. И., Васильева А. Н., Алешина О. А., Кузьмина Л. А., Карасева Л. А., Паровичникова Е. Н.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ФАКТОРОВ АНТИОКСИДАНТНОГО ОТВЕТА В МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. При острых лейкозах (ОЛ) нарушаются нормальное кроветворение и свойства регулирующего его стромального микроокружения костного мозга. В построении и функционировании последнего участвуют мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК). Изучение изменений в МСК важно для понимания патогенеза ОЛ и разработки новых подходов к терапии. В жизнедеятельности МСК, как и любой клетки, важную роль играют митохондрии. Центральные белки биогенеза митохондрий — PGC-1 α и Nrf2. PGC-1 α стимулирует экспрессию генов, связанных с окислительным фосфорилированием, и пролиферацию митохондрий. Nrf2 — активатор антиоксидантного ответа, кодируемый геном *NFE2L2*. Среди мишеней Nrf2 — гены *NQO1*, *HO1* и *GCLC*.

Цель работы. Анализ метаболизма митохондрий в МСК больных ОЛ и здоровых доноров.

Материалы и методы. МСК из костного мозга 26 пациентов с ОЛ (15 больных ОМЛ, 11 больных ОЛЛ) и 30 здоровых доноров выделяли стандартным методом. С помощью ПЦР в реальном времени исследовали относительный уровень экспрессии (ОУЭ) генов *PGC1A*, *NFE2L2*, *NQO1*, *HO1* и *GCLC*, а также соотношение митохондриальной и ядерной ДНК (мтДНК/ядДНК) в МСК от больных ОЛ до начала лечения и в ремиссии заболевания. Для контроля использовали МСК здоровых доноров соответствующего возраста. В качестве маркера яДНК был использован участок нетранскрибируемой ДНК — энхансер VISTA hs71 (LOC110120583) на 16-й хромосоме, в качестве маркера мтДНК — ген MT-ND1, кодирующий NADH-дегидрогеназу-1.

Результаты и обсуждение. ОУЭ *PGC1A* и соотношение мтДНК/ядДНК в МСК больных не отличались от МСК здоровых доноров,

что указывает на отсутствие значительного ухудшения биогенеза митохондрий при ОЛ. В МСК пациентов в дебюте ОЛ наблюдается повышенный ОУЭ генов, отвечающих за антиоксидантный ответ: *NFE2L2*, *NQO1* и *GCLC*. По достижению ремиссии ОУЭ *NFE2L2* и *NQO1* снижается, и даже наблюдается тенденция к снижению относительно клеток здоровых доноров. Экспрессия *GCLC* нормализуется в ремиссии. Злокачественные клетки при лейкозе, как правило, полагаются на окислительное фосфорилирование, в отличие от нормальных кроветворных клеток, использующих гликолиз в состоянии покоя. Окислительное фосфорилирование обеспечивается митохондриями. При высокой интенсивности этого процесса накапливается его побочный продукт — активные формы кислорода. Усиление антиоксидантного ответа в дебюте ОЛ может быть ожидаемо, так как МСК перепрограммируются для поддержки опухолевых клеток. Можно было бы предполагать повышение экспрессии генов антиоксидантов и в ремиссии, поскольку при лечении ОЛ используются препараты, вызывающие окислительный стресс, однако наблюдается противоположный эффект — ОУЭ *NFE2L2* и его мишеней падает. Эти результаты предполагают, что при ОЛ в МСК нарушается антиоксидантный ответ клеток, но не происходит значительных изменений в основном биогенезе митохондрий.

Заключение. Исходя из полученных результатов, применение антиоксидантов может способствовать поддержанию и восстановлению стромального микроокружения костного мозга после проведения химиотерапии. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00018, <https://rscf.ru/project/22-15-00018/>).

Сальман Р., Сердюк Я. В., Ненашева Т. А., Фефелова Е. И., Иванова Н. О., Боголюбова А. В.

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ, ИСТОЩЕНИЕ И ИММУНОФЕНОТИП АНТИ-CD19 CAR-T-КЛЕТОК ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕСТИМУЛЯЦИИ *IN VITRO*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. CAR-T-клетки — это генетически модифицированные Т-клетки, экспрессирующие химерный антигенный рецептор (CAR). Эти рецепторы распознают конкретный опухолевый антиген, например, CD19 в контексте CD19+ острого лимфобластного лейкоза В-клеток (В-ОЛЛ). CAR-T-клеточная терапия может быть проведена как в аутологичном, так и в аллогенном формате, соответственно, параметры продукта, полученного от здоровых доноров и пациентов, могут существенно различаться. Эффективность лечения напрямую зависит от иммунофенотипического и функционального профиля CAR-T-клеток. Таким образом, иммунофенотипирование и оценка цитотоксичности являются ключевыми параметрами для контроля качества получаемого CAR-T продукта. При хронической антигенной стимуляции CAR-T-клетки истощаются и начинают терять эффекторную функцию.

Цель работы. Целью данного исследования было изучение истощения, иммунофенотипического профиля и цитотоксичности анти-CD19 CAR-T-клеточных продуктов, полученных от здоровых доноров и пациентов, в условиях длительной стимуляции целевым антигеном CD19.

Материалы и методы. Образцы мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) были получены от 3 здоровых доноров и 2

пациентов с В-ОЛЛ. CAR-T-клетки были получены путем сепарации CD3⁺ Т-клеток, активации и трансдукции лентивирусным вектором третьего поколения, несущим анти-CD19 CAR конструктор. После трансдукции клетки экспандировали в течение 9–10 дней в бессывороточной среде или в среде с человеческим альбумином (HSA). Далее CAR-T-клетки рестиमुлировали каждые 3–4 дня в течение 10–14 дней с использованием клеточной линии NALM6 в качестве CD19+ мишени. Использовали различные соотношения эффектор:таргет (Е:Т). Цитотоксичность, истощение и иммунофенотип CAR+ клеток оценивали методом проточной цитофлуориметрии при окрашивании клеток флуоресцентно-мечеными антителами к CD3, CD4, CD8, CD45RO, CD197, PD1, TIM3 и рекомбинантным белком CD19-Fc, конъюгированным с красителем AF647.

Результаты и обсуждение. Результаты цитотоксического теста показали, что количество опухолевых клеток уменьшалось при всех соотношениях (Е:Т) с наиболее значимым эффектом при соотношении 1:1 независимо от источника клеток для производства CAR-T-клеток. Иммунофенотип был специфичен для каждого пациента, однако у всех присутствовали CAR⁺ Т-клетки центральной памяти (15–90% от CAR⁺ Т-клеток) и наивные клетки (0,1–60% от CAR⁺ Т-клеток). При длительной сокультивации с клетками-мишенями

CAR⁺ Т-клетки истощались; популяция PD1⁺ TIM3⁺ CAR⁺ клеток достигала 60–90% на 10–14-й день культивирования для здоровых доноров и пациентов. Добавление в среду HSA не оказало значимого влияния на фенотип и истощение CAR⁺ Т-клеток.

Заключение. Мы показали, что иммунофенотип CAR⁺ Т-клеток пациентоспецифичен, а истощение клеток доноров и пациентов происходит с разной динамикой вне зависимости от соотношения Е:Т и присутствия HSA.

Сергеева А. М.¹, Грибкова А. К.², Суримова В. А.¹, Сунцова М. В.³, Менделеева Л. П.¹, Буздин А. А.³, Шайтан А. К.²

ПРОФИЛИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Биологический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, ³Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Введение. Множественная миелома (ММ) — неизлечимое злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся высокой степенью гетерогенности. Диагностика основывается на клинических, иммунохимических, иммунофенотипических и цитогенетических методах исследования опухоли, однако молекулярно-генетические признаки, такие как профили экспрессии генов, в настоящее время не учитываются. Технология секвенирования РНК позволяет идентифицировать и проанализировать большое количество генов, вовлеченных в формирование профиля экспрессии генов, специфичного для ММ как заболевания и увидеть маркеры экспрессии, характерные для каждого больного.

Цель работы. Провести функциональный анализ дифференциально экспрессирующихся генов в опухолевых клетках у больных ММ на момент установления диагноза.

Материалы и методы. Образцы костного мозга (КМ) были получены от 58 пациентов с впервые установленным диагнозом ММ (29–78 лет, 33 м и 25 ж). В качестве контроля использовались образцы КМ от 11 здоровых доноров (24–41 год, 5 м и 6 ж). Мононуклеары КМ, обогащенные CD138⁺ клетками, использовали для выделения РНК в соответствии с методикой, описанной ранее (Сергеева et al. 2019). Подготовку библиотек и секвенирование транскриптома выделенных клеток проводили по опубликованному протоколу (Borisov et al. 2021). Полученные последовательности в файлах FASTQ обрабатывались с применением биоинформатических алгоритмов пакетов Salmon и DESeq2 для выявления статистически значимо ($p < 0,05$ с поправкой Бенджамини-Хохберга) дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ). К ДЭГ относили гены, экспрессия которых

изменилась более чем в четыре раза ($|\log_2 FC| > 2$). Мы использовали два онлайн ресурса, Gene Ontology и DAVID для функциональной классификации и анализа обогащения ДЭГ, соответственно. Анализ обогащения по их молекулярным функциям, биологическим процессам и клеточным компонентам проводился в DAVID путем кластеризации терминов, в которых не менее 5 генов из полученного списка ДЭГ, и $p < 0,05$ с поправкой Бенджамини-Хохберга).

Результаты и обсуждение. В результате анализа транскриптома клеток ММ пациентов и плазматических клеток здоровых доноров было выявлено 464 ДЭГ, экспрессия которых увеличивается, и 626 ДЭГ, экспрессия которых снижается (без учета генов иммуноглобулинов). По нашим данным, наиболее значительно была повышена экспрессия у генов: *NOL4*, *MMP16*, *KCNS3*, *GRIA5*, *USH2A*, *CTNNA5*, *GALNT13*, *NBPFL4*, *GPR37*, *CFAP47*; понижена: *PPP1R14C*, *KRT2*, *CACNA1H*, *GRK1*, *OR6N1*, *BEGAIN*, *HMHB1*, *TMEM179*, *PLP1*, *DEFA5*. Анализ функционального обогащения ДЭГ выявил статистически значимые кластеры генов: высокая экспрессия обнаружена у генов, связанных с активностью ионных каналов, внеклеточными взаимодействиями и активностью рецепторных комплексов. Наблюдалась пониженная экспрессия генов, участвующих в организации хроматина, врожденной и адаптивной иммунных системах, транспорте кислорода.

Заключение. В результате проведенного исследования мы выявили гены, экспрессия которых значительно изменена вследствие малигнизации плазматической клетки. С помощью анализа функционального обогащения генов выявлены основные функциональные группы генов, участвующих в патогенезе ММ.

Синяев А. А., Попова М. О., Рогачева Ю. А., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

КОЛОНИЗАЦИЯ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой

Введение. РТПХ увеличивает риск и тяжесть инфекционных осложнений (ИО). Колонизация грамотрицательными (ГО) бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) коррелирует с более высокой частотой ИО.

Цель работы. Изучить колонизацию ГО бактериями с МЛУ у пациентов с хронической РТПХ: эпидемиологию, влияние на частоту ИО, а также влияние на исходы.

Материалы и методы. В нашем центре мы провели анализ ИО у пациентов с РТПХ. Ретроспективное исследование включало 128 взрослых пациентов с хронической РТПХ (табл.) после алло-ТГСК со медианой наблюдения 1160 дней (176–2854). Анализ проводился в соответствии с статистическими рекомендациями EBMT.

Результаты и обсуждение. Кумулятивная частота (КЧ) бактериальных инфекций (БИ) в группе с хронической РТПХ составила 22,8% (95%ДИ 15,8–30,6). В многофакторном анализе поражение ЖКТ при хронической РТПХ увеличивает риск БИ: ОР 2,9 (95%ДИ 1,3–6,3), $p < 0,01$ соответственно. Частота колонизации ESBL-продуцирующими ГО бактериями составила 65,6% ($n=84$), CRE — 26,5% ($n=34$). Преимущественно представлена *K. pneumoniae* ($n=34$, 63%) и *E. coli* ($n=14$, 17%). КЧ ГО бактериальных инфекций 16,9% (95%ДИ 10,9–24,1), основные возбудители *K. pneumoniae* ($n=9$, 39%), *Pseudomonas* spp. ($n=5$, 22%) и *E. coli* ($n=5$, 22%). Колонизация ESBL значимо увеличивает КЧ ГО бактериальных инфекций: 22,2% (95%ДИ 13,9 — 31,8) против 6,8% (95%ДИ 1,8–16,7), $p=0,0373$.

Однако колонизация CRE не оказало значимого влияния, $p=0,19$. КЧ ГО инфекций кровотока — 4,7% (95%ДИ 1,9–9,5). Колонизация CRE значимо увеличивает КЧ ИК: 14,8% (95%ДИ 5,4–28,7) против 1,0%

Таблица. Характеристика пациентов

	Хроническая РТПХ (n=128)	
	N	%
Возраст, медиана	37 (18–67)	
Мужчины	67	52,3
Женщины	61	47,7
Стандарт	102	79,7
Терапия «спасения»	26	20,3
Донор		
Haplo	8	6,2
MRD	32	25
MUD	59	45,9
MMUD	29	22,9
Источник СК		
PBSC	70	54,7
BM	58	45,3
Режим кондиционирования		
RIC	104	81,2
MAC	24	18,8
Степень РТПХ		
I	25	19,5
II	55	43
III	48	37,5
Follow-up, медиана	1160 дней (176–2854)	

(95%ДИ 0,1–5,2), $p<0,01$. Среди пациентов с ИК ($n=7$, 100%): совпадение по культуре между возбудителем и колонизацией в 5 из 7 случаев (71,5%); совпадение механизма резистентности: 6 из 7 (86%); смерть от сепсиса в 5 из 7 случаев (71,5%). Значимого влияния колонизации на исходы в группе хронической РТПХ обнаружено не было.

Заключение. Колонизация ESBL — продуцентами значимо влияет на кумулятивную частоту грамотрицательных бактериальных инфекций; колонизация CRE значимо влияет на кумулятивную частоту инфекций кровотока; колонизация не влияет на 3-летнюю общую выживаемость и без-рецидивную летальность.

Слинин А. С., Костин Ф. Н., Стариков М. О., Демкин В. В.

ЭЛЕКТРОННЫЙ ПАСПОРТ СЛУЖБЫ ПО ПРОФИЛЮ «ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ И ГЕМАТОЛОГИЯ». ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, ДАЛЬНЕЙШИЙ ВЕКТОР РАЗВИТИЯ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ

Введение. В управлении качеством медицинской помощи в рамках курируемых профилей важную роль играют национальные медицинские исследовательские центры (НМИЦ). Недостаток инструментов контроля у НМИЦ лимитирует возможность повышения эффективности управления качеством оказания медицинской помощи. Для возможности обеспечения актуальности информации, проведения аналитики специалистами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ была разработана и внедрена (в 2020 г.) ставшая основой для Электронного паспорта службы по профилю «детская онкология и гематология» электронная система контроля качества оказания медицинской помощи. Авторами анализируется опыт применения Электронного паспорта службы по профилю «детская онкология и гематология» и перспективы его дальнейшего развития.

Цель работы. Создание удобного инструмента для аналитики, оценки организации оказания специализированной медицинской помощи, графического представления динамики изменения ряда критериев.

Материалы и методы. Специалистами управления по научно-аналитической работе с регионами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ была разработана и внедрена электронная система анализа состояния службы по профилю «детская онкология и гематология» в субъектах Российской Федерации. Данная система позволяет выявлять «сильные» и «слабые» стороны работы профильной службы в субъектах Российской Федерации, оценивать динамику проведения рекомендованных корригирующих мероприятий в «якорных» медицинских организациях. Основой системы стал ранжированный список, состоящий из 30 критериев, каждый из которых оценивался по трём уровням соответствия (табл.). Электронный паспорт службы является логичным развитием электронной системы

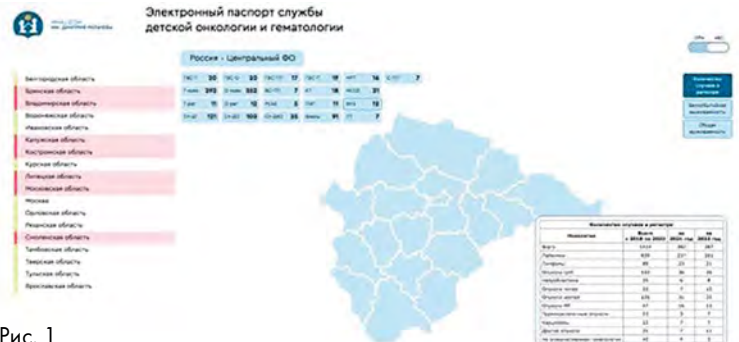


Рис. 1

	Центры ФО	Север Запад ФО	Южный ФО	Северо- Кавказ ФО	Кавказ ФО	Кара- Балкар Респ.	Карача- Черкес Респ.	Респ. Дагестан	Респ. Ингушетия	Респ. Северная Осетия	Ставро- польский край	Чеченская Респ.
Ключевые критерии												
Возможность изоляции иммунокомпрометированных пациентов в условиях ОРИТ	56	15	7	4	4							
	10	2	2		1							
	21	2	2	4	2							
Доступ к защищенным каналам связи – ВЦМК «Защита» и/или ТМК ФЭР/ЕГИСЗ	80	19	10	8	7							
	7		1									
Наличие службы инфекционного контроля/клинической эпидемиологии в медицинской организации	21	5	4	2								
	58	12	5	6	6							
	8	2	2	1								
Обеспеченность антимикробными лекарственными препаратами	74	17	9	7	5							
	13	2	2	1	2							
Обеспеченность медицинской организации химиопрепаратами	44	7	7	6	4							
	40	11	3	2	3							
	3	1	1									
Обеспеченность препаратами сопроводительной терапии (за исключением антимикробных препаратов)	72	17	9	7	5							
	15	2	2	1	2							
Обеспеченность профильного отделения врачами	50	9	5	4	5							
	35	10	5	3	2							
	2		1									
Обеспеченность профильного отделения медицинскими сестрами	64	13	8	6	4							
	22	6	2	2	3							
	1		1									

Рис. 2

Таблица. Список оцениваемых показателей

№	Показатель
Ключевые критерии	
1	Организация хирургической помощи пациентам
2	Организация регистрации профильных пациентов
3	Процент совпадения патоморфологических диагнозов при проведении референс-диагностики
4	Возможность изоляции иммунокомпрометированных пациентов в условиях ОРИТ
5	Организация службы патоморфологической диагностики
6	Обеспеченность расходными материалами и оборудованием ОРИТ
7	Наличие службы инфекционного контроля/клинической эпидемиологии в медицинской организации
8	Организация работы клинико-диагностической лаборатории
9	Условия приготовления химиопрепаратов
10	Служба крови
11	Организация лабораторной диагностики лейкозов
12	Организация лабораторной диагностики инфекций
13	Обеспеченность профильного отделения врачами
14	Обеспеченность медицинской организации химиопрепаратами
15	Обеспеченность антимикробными лекарственными препаратами
16	Обеспеченность препаратами сопроводительной терапии (за исключением антимикробных препаратов)
17	Организация службы визуализации (МСКТ и МРТ)
18	Доступ к защищенным каналам связи – ВЦМК «Защита» и/или ТМК ФЭР/ЕГИСЗ
19	Организация амбулаторного приема пациентов по профилю
20	Обеспеченность профильного отделения медицинскими сестрами
Дополнительные критерии	
1	Доступность своевременной консультативной помощи узких специалистов
2	Наличие алгоритмов работы нутритивной поддержки
3	Организация службы ЛТ
4	Возможность проведения ПЭТ/КТ
5	Проведение образовательных мероприятий на базе профильной кафедры/кафедра
6	Характеристика показателя заболеваемости детского населения по профилю
7	Характеристика показателя смертности детского населения по профилю
8	Развитие информатизации
9	Организация паллиативной помощи
10	Наличие нежелательных реакций на введение лекарственных препаратов за текущий и прошедший год

оценки качества оказания профильной медицинской помощи. В нем содержится аналитическая информация о каждом уровне профильной службы каждого субъекта РФ. Данные представлены в виде электронной формы и включают более 2500 полей. Эти поля обновляются каждые полгода и представлены в удобной графической форме. Паспорт службы детской онкологии-гематологии имеет 3 уровня представления информации: государственный, федеральный и субъектовый. На уровне федерального округа (рис. 1) также представлена информация популяционного канцер-регистра ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ. На субъектовом уровне также представлена базовая статистическая информация, контактные данные и динамика изменений 30 критериев.

Шерстнев Ф. С.

ИММУНИЗАЦИЯ К АНТИГЕНАМ ЭРИТРОЦИТОВ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров

Введение. Скрининг антиэритроцитарных антител является основным фактором в профилактике иммунных гемолитических реакций. Исследование выполняется при каждом поступлении больного в гематологическую клинику. К группе высокого риска посттрансфузионных осложнений относятся пациенты с аллоантителами, реагирующие с «эффектом дозы», и больные с полиспецифическими антителами, которые могут экранировать клинически значимые аллоантитела и затруднять индивидуальный подбор совместимых доноров «вслепую» или делать его невозможным. Высокий уровень аллоиммунизации у онкогематологических больных связан с патогенезом заболевания, с особенностями трансфузионной терапии, с проводимой таргетной терапией [Минеева Н.В., 2015].

Цель работы. Оценить результаты скрининга и идентификации антител к антигенам эритроцитов у пациентов гематологической клиники.

Материалы и методы. Обследованы 2130 пациентов, находившихся на лечении в гематологической клинике ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России в 2017–2022 гг. Из них мужчин — 1102 (51,7%), женщин — 1028 (48,3%). Возраст — от 2 до 82 лет (медиана 58 лет). Антитела к антигенам эритроцитов больных определялись с помощью оборудования и реактивов производства Bio-Rad, США в непрерывном антиглобулиновом тесте.

Результаты и обсуждение. У 168 (7,9%) больных в результате скрининга выявлены антитела к антигенам эритроцитов. Антиэритроцитарные антитела установлены у 100 (4,7%) пациентов, впервые поступивших в гематологическую клинику и у 68 (3,2%) больных, госпитализированных многократно и не имевших

Результаты и обсуждение. Благодаря данной системе появилась возможность оценки, удобного представления службы по профилю «детская онкология и гематология», выявления динамических изменений в медицинских организациях в субъектах, графического представления информации о состоянии службы в каждом регионе Российской Федерации (рис. 2).

Заключение. Несмотря на преимущества системы, существуют и проблемы в ее реализации, связанные в первую очередь с получением достоверной информации от субъектов Российской Федерации. Разные параметры и показатели характеризуются различной доступностью первичных данных и сложностью их сбора, что необходимо учитывать при разработке информационных систем.

антиэритроцитарные антитела при первичном поступлении. В результате иммуногематологического обследования у больных диагностировано 203 (9,5%) случая выявления антител различной специфичности. У некоторых пациентов выявлялись сразу несколько антител различной специфичности. Таким образом, поступивших впервые в клинику, зафиксировано 111 (54,7%) случаев выявления антител, у госпитализированных многократно — 92 (45,3%). С высокой частотой обнаруживались полиспецифические антитела, которые составили 4,2% от числа всех обследованных, из которых 2,8% полиспецифические аутоиммунные антитела, характерные для пациентов с аутоиммунной гемолитической анемией и больных, получавших даратумумаб. У 2,5% пациентов, иммунизированных к антигенам эритроцитов, выявлены специфические антитела, что обусловлено беременностями, предыдущими трансфузиями эритроцитов, введением иммуноглобулинов. Обнаружены аллоантитела неустановленной специфичности в 2,8% случаев.

Заключение. Проведение скрининга всем пациентам, поступающим в гематологическую клинику, является профилактирующим процессом в предупреждении посттрансфузионных осложнений и должно входить в протокол обследования пациентов в отделениях, применяющих заместительную гемокомпонентную терапию. У 7,9% больных с заболеваниями системы крови выявлены антитела к антигенам эритроцитов. В результате исследований преобладали полиспецифические антитела (4,2% случаев). Аллоантитела неустановленной специфичности обнаружены у 2,8% больных. Доля пациентов со специфическими антителами составила 2,5%. Наиболее часто определялись анти-D (0,6%), анти-E (0,5%), анти-M (0,4%) аллоантитела.

Смолянинова А. К.¹, Торгашина А. В.², Звонков Е. Е.¹

ЭКСТРАНОДАЛЬНАЯ ЛИМФОМА ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, АССОЦИИРОВАННАЯ С СИНДРОМОМ ШЕГРЕНА (ЭЛМЗ-СШ): ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ БТК (ИБТК) И ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Введение. СШ — это хроническое аутоиммунное заболевание, ассоциированное с высоким риском развития лимфомы (чаще всего экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны ЭЛМЗ). В основе лимфомогенеза лежит хроническая гиперактивация В-клеток из-за стимуляции аутоантигенами, что приводит к накоплению онкогенных мутаций и развитию опухоли. Консенсуса в тактике ведения больных с ЭЛМЗ-СШ не достигнуто. При применении стандартной терапии отмечается высокий процент рецидивов в первые 5 лет (до 40%). Контроль активности аутоиммунного заболевания, являющегося компонентом развития и поддержания опухолевой популяции, должен быть одной из основных целей лечения лимфомы для предотвращения рецидива. БТК рассматривается как ключевое звено в механизме злокачественной трансформации при СШ. У пациентов с ЭЛМЗ-СШ по сравнению с группой СШ без лимфомы наблюдается значимо более высокая экспрессия БТК, причем еще до развития опухоли [Р.М. Duret, 2023]. Поэтому БТК может представлять новую терапевтическую мишень для лечения СШ. Эффективность ИБТК была показана как на животных моделях

системных аутоиммунных заболеваний, так и у пациентов с СШ [Р. Mina-Osorio, 2013; Т. Dörner, 2022]. ИБТК успешно применяются и при ЛМЗ, однако при монотерапии отмечается низкая частота полных ответов. Для воздействия сразу на несколько патогенетических мишеней СШ и ЭЛМЗ мы предлагаем комбинированную программу, включающую ИБТК с бендамустином и анти-CD20 антителом,

Цель работы. Приставить результаты применения программы Ibr-BR/Ibr-BG у пациентов с ЭЛМЗСШ.

Материалы и методы. В проспективное исследование включались пациенты с ЭЛМЗ-СШ. Диагноз СШ соответствовал критериям ACR/EULAR 2016 г. Кроме стандартного обследования, всем пациентам выполнялось ПЭТ-КТ, МРТ, УЗИ слюнных желез, сиалометрия, тест Ширмера, иммунологические тесты (АНФ Hep2, РФ, иммуноглобулины, Срб), оценивался индекс EULAR ESSDAI (до и после терапии). Больные получали 4 курса Ibr-BR (ибрутиниб, бендамустин, ритуксимаб) или Ibr-BG (обинутузумаб).

Результаты и обсуждения. Включены 6 пациенток, средний возраст 47 лет (25–67 лет). Во всех случаях было диагностировано ЭЛМЗ

с поражением околоушных слюнных желез. У всех больных была высокая активность СШ: ESSDAI 3–22 балла (в среднем 17,4 балла). Трое пациенток ранее получали терапию СШ (ритуксимаб, циклофосфан, метотрексат), этим больным были проведены курсы Ibr-BG, а трем ранее нелеченым пациенткам Ibr-BR. ПЭТ– ремиссия была достигнута у всех пациенток. У всех больных кроме одной был достигнуто снижение активности СШ (ESSDAI <3), у 4 из 6 больных отмечалась нормализация Ig, РФ, Срб. Срок наблюдения 40, 25, 12, 11, 4, и 3 мес.

Смолянинова А. К., Беляева А. В., Татарникова С. А., Габеева Н. Г., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Гемджян Э. Г., Звонков Е. Е.

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК (ВДХТ С АУТО-ТГСК) В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННОЙ СТАДИЕЙ ФЛ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТОКОЛА «FL-015».

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Клиническое течение ФЛ очень вариабельно. Хотя медиана выживаемости в общей группе превышает 20 лет, больные с агрессивными вариантами опухоли (POD24 /progression of disease within 2 years) погибают в течение нескольких лет с момента установления диагноза. Основными нерешенными проблемами при ФЛ являются невозможность идентификация больных из группы высокого риска POD24 до начала терапии, отсутствие критериев выбора варианта терапии и проблема химиорезистентных рецидивов, из-за невозможности излечения опухоли при использовании стандартных подходов. ВДХТ с ауто-ТГСК обычно применяется при рецидиве ФЛ, при этом примерно у 50% больных вероятно достигается биологическое

Заключение. Представлены промежуточные результаты первого проспективного исследования ЭЛМЗ-СШ. Проведенная терапия оказалась эффективной как в отношении лимфомы, так и в отношении системных симптомов СШ. Применение и-БТК наиболее эффективно именно при ЛМЗ с прямым антигензависимым механизмом развития, каковой является ЭЛМЗ-СШ. Для подтверждения полученных данных требуется увеличить выборку пациентов и сроки наблюдения.

излечение опухоли [Jiménez-Ubieto A. 2017]. Эффективность современных режимов ВДХТ с ауто-ТГСК в первой ремиссии ФЛ, включая влияние на частоту POD24, малоизучено.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность ВДХТ с ауто-ТГСК по протоколу «FL-015» в первой линии терапии ФЛ.

Материалы и методы. Включались пациенты 18–65 лет с ФЛ 1–3А градации t(14;18)+ с III–IV стадией или II стадией с bulky, с показаниями к началу терапии (GELF). Случаи ФЛ IIIB градации, трансформации ФЛ, ФЛ с патогенной мутацией в гене TP53 из исследования исключались. Пациентом проводилось лечение по протоколу «FL-015»: 4 R-CHOP, 2 R-DHAP и BeEAM (бендамустин, мелфалан, вепезид, цитарабин) с ауто-ТГСК. Первичной конечной точкой была частота достижения общего ответа (ОО) / полной ремиссии (ПР) на момент окончания ПХТ. Вторичными конечными точками были 3-летняя ОВ, безпрогрессивная (БПВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ). Всем больным проводилась оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) qPCR BCL2::IGH и/или PCR-IGH.

Результаты и обсуждение. С 2015г. 51 пациент включен в анализ: медиана 45 лет (от 24 до 63 лет). У 86% больных была IV стадия, 42% больных относились к промежуточной и 43% — к высокой группе риска по FLIPI. ECOG≥2 был у 20% пациентов. После лечения частота общего ответа и полной ремиссии составили 90%/42 и 90%/42, МОБ негативного статуса — 92%/32. Пятилетние общая выживаемость, выживаемость без прогрессии (ВБП), безрецидивная и бессобытийная выживаемость составили: 90% (95% ДИ 78–100), 85% (70–100), 85% (71–100) и 70% (53–90), соответственно (медиана наблюдения 19,5 мес.) (рис. 1, 2). Частота ранних рецидивов составила 6% (3/51). Независимыми предикторами прогрессии и рефрактерности (многофакторный анализ) оказались: высокий риск по ECOG, возраст >50 лет, 4-я стадия, повышение лактатдегидрогеназы, В-симптомы и МОБ+ статус перед заготовкой ГСК. Смертей, связанных с токсичностью терапии, не было. Двое пациентов погибли от коронавирусной инфекции через 16 и 22 месяца после терапии. Вторых злокачественных опухолей не зафиксировано.

Заключение. ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии у молодых пациентов с распространенной стадией ФЛ позволяет достичь высокой частоты полных (молекулярных) ремиссий, снизить частоту POD24 при приемлемой безопасности терапии.

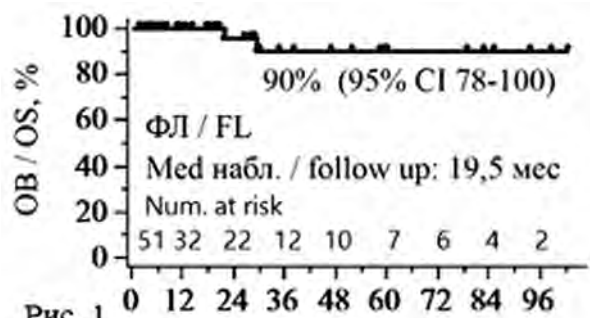


Рис. 1

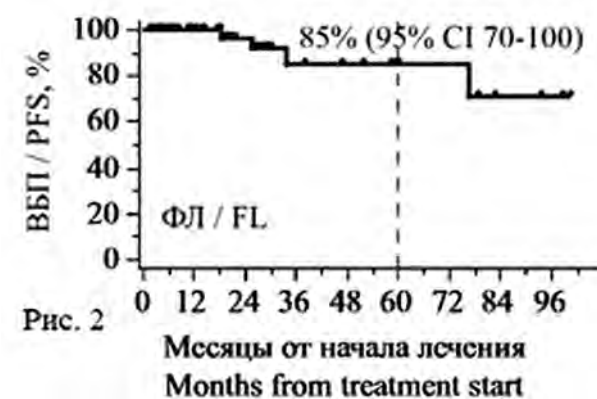


Рис. 2

Соловьева М. В., Соловьев М. В., Мамаева Е. А., Данилина Т. П., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Менделеева Л. П.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУППЫ РИСКА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИМ МЕТОДОМ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. При выявлении транслокаций t(4;14), t(14;16) в опухолевых клетках пациента с ММ относят к группе высокого риска. FISH-исследование костного мозга — стандарт для определения группы риска, однако в реальной клинической практике РФ метод применяется ограниченному числу больных. По данным литературы обнаружение экспрессии белков NSD2, c-MAF и CCND1 в костном мозге иммуногистохимическим (ИГХ) методом с высокой чувствительностью и специфичностью отражает присутствие t(4;14), t(14;16) и t(11;14) в костном мозге при FISH-исследовании.

Цель работы. Определить группу риска и сопоставить результаты двух методов исследований костного мозга (ИГХ и FISH) при ММ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование с 2011 по 2022 г. включено 25 больных ММ (9 муж., 16 жен.) в возрасте от 26 до 73 лет (медиана 57 лет). Диагноз устанавливали в соответствии с критериями IMWG-2014. FISH-исследование костного мозга проводилось 20 пациентам, но в одном случае цитогенетическое исследование выполнить не удалось ввиду недостаточного количества выделенных CD138+ клеток костного мозга. Всем больным проводилось

гистологическое и ИГХ исследование трепанобиоптата костного мозга с применением антител к NSD2, сMAF и CCND1. В качестве пороговых значений экспрессии маркеров были приняты 5% для cyclin D1, 10% для NSD2 и с-MAF. При обнаружении экспрессии NSD2 и/или сMAF в трепанобиоптате костного мозга больного относили к группе высокого риска.

Результаты и обсуждение. По результатам ИГХ исследования трепанобиоптата костного мозга у 16 из 25 больных ММ (64%) обнаружена экспрессия NSD2, что позволило отнести этих пациентов к группе высокого риска. Экспрессия CCND1 отмечена у 17 больных, при этом у 10 из них — одновременно с экспрессией NSD2. Экспрессия белка с-MAF была редким событием и отмечена только в одном случае, в сочетании с коэкспрессией двух других белков (NSD2 и CCND1). Сопоставление двух методов (ИГХ и FISH) проведено у 19 пациентов. Во всех случаях выявления транслокации в костном мозге определялась экспрессия соответствующего белка: при t(4;14) — NSD2, при t(11;14) — CCND1. t(4;14) выявлена в 16% случаев, t(11;14) — в 21% случаев. Интересно, что у 63% больных транслокация не обнаружена, однако отмечена экспрессия одного или двух белков (NSD2 и CCND1). Так, экспрессия NSD2 определена у 26% больных, CCND1 — у 32% пациентов, сочетанная экспрессия двух белков — в 42% случаев (рис.). Помимо транслокаций, вероятно существуют альтернативные механизмы экспрессии белков-продуктов онкогенов, обусловленные генетическими нарушениями: трисомией, вариацией числа копий/

амплификацией локуса генов, соматическими мутациями в гене CCND1. Прогностическая роль экспрессии исследуемых белков требует уточнения и изучения на большей выборке больных.

Закключение. По данным проведенного исследования к группе высокого риска отнесено 64% больных ММ. При выявлении транслокации методом FISH во всех случаях определялась экспрессия соответствующего белка методом ИГХ. Способ определения группы риска при ММ с помощью метода ИГХ является высокочувствительным и воспроизводимым. Относительная простота исполнения и экономическая обоснованность позволяют применять этот метод в клинической практике.

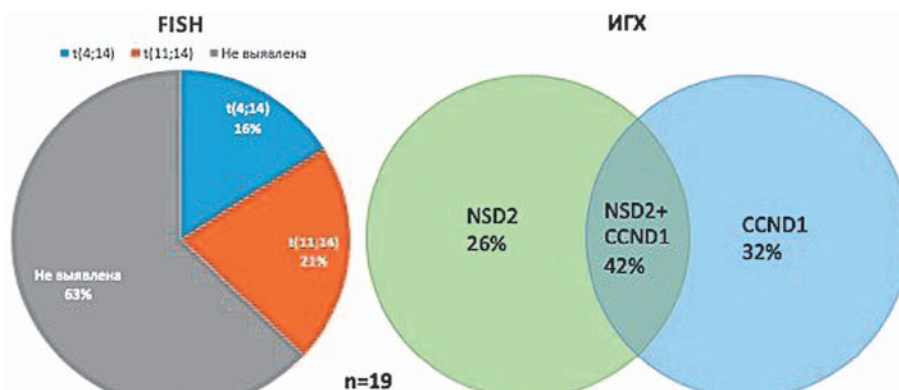


Рисунок 1. Сопоставление результатов цитогенетического и иммуногистохимического исследований костного мозга у больных ММ

Старкова О. Г., Тихомиров Д. С., Овчинникова Е. Н., Мисько О. Н., Солдатов Т. А., Крылова А. Ю., Никитина А. А., Туполева Т. А.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИММУННОГО ОТВЕТА К SARS-CoV-2 У ДОНОРОВ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. SARS-CoV-2 индуцирует специфический гуморальный иммунный ответ, для которого характерен быстрый подъем сыровоточных антител в крови и постепенное их снижение в течении 3–4 месяцев. Рядом авторов показано, что у переболевших COVID-19 стабильные уровни специфических иммуноглобулинов могут регистрироваться через 8, 9 и даже 10 мес. с момента заболевания, независимо от возраста, пола, групп крови, клинической симптоматики и тяжести перенесенного заболевания.

Цель работы. Исследовать длительность гуморального иммунного ответа по продукции иммуноглобулинов класса IgG к SARS-CoV-2 у переболевших COVID-19 доноров крови и ее компонентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы. В исследование включены 216 безвозмездных доноров (из них 21 первичный и 195 повторных), которые сдавали кровь и ее компоненты на станции переливания крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г. включительно. Тестирование на антитела к SARS-CoV-2 проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА», производства ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ООО «ХЕМА» Россия. Положительные результаты, полученные у доноров после факта вакцинации, были исключены. Оценивался только естественный иммунный ответ. Были выделены 5 групп по длительности сохранения антител к возбудителю COVID-19: антитела сохранялись в крови донора до 3 мес., 3 мес. 1 день — 6 мес., 6 мес. 1 день — 9 мес., 9 мес. 1 день — 12 мес., более 12 мес.

Результаты и обсуждение. У 42 доноров (19%) длительность иммунного ответа составила менее 3 месяцев, у 38 доноров (18%) — от 3 до 6 мес, у 32 доноров (15%) — от 6 до 9 мес, у 76 доноров (35%) — от 9 до 12 мес и у 28 доноров (13%) — более 12 мес. (рис. 1). Основываясь на полученных данных, можно сказать, что большую группу (35%) составили

доноры, в крови которых антитела сохранялись от 9 до 12 мес. Нельзя исключить вероятность повторных контактов с инфекцией в течение указанного срока сохранения антител. Поскольку в период исследования наблюдалось активное распространение SARS-CoV-2 по территории России, регистрировался большой процент инфицированных, сменяли друг друга эпидемиологические волны, менялись штаммы вируса. Проведение анкетирования доноров позволило исключить из выборки тех, кто был вакцинирован для того, чтобы оценить исключительно длительность естественно приобретенного иммунитета.

Закключение. Основываясь на полученных данных, можно сказать, что продолжительность иммунного ответа к возбудителю COVID-19 у доноров крови и ее компонентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России оказалась высокой. У 48% доноров антитела к SARS-CoV-2 сохранялись более 9 мес.

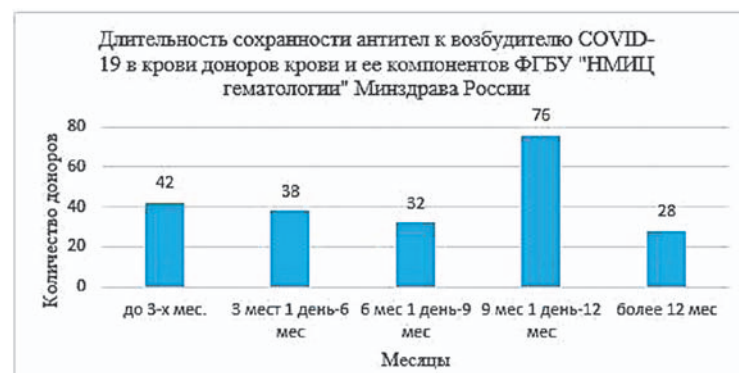


Рис. 1 Длительность иммунного ответа к SARS-CoV-2 у доноров крови и ее компонентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Суренков А. А., Двирнык В. Н., Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Орел Е. Б., Зозуля Н. И., Паровичникова Е. Н.

АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЛАБОРАТОРИЙ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПРИОБРЕТЕННОЙ ГЕМОФИЛИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Приобретенная гемофилия (ПГ) — это редкое гипокоагуляционное нарушение плазменного гемостаза, характеризующееся образованием ингибирующих антител к эндогенному FVIII и клинически проявляющееся спонтанными и/или посттравматическими, нередко жизнеугрожающими кровотечениями различной локализации. Согласно данным литературы, заболевание встречается с частотой 1–4 случая на 1 млн. населения в год. Лабораторная диагностика ПГ заключается в соблюдении поэтапного алгоритма, включающего выполнение скрининговых (АЧТВ, протромбин по Квику, ТВ, фибриноген), уточняющих (активность FVIII, FIX, FXI, FXII, vWF) и специальных (титр ингибитора FVIII по Бетесда) коагулологических тестов.

Цель работы. Оценить диагностические возможности лабораторий 3-го уровня субъектов Российской Федерации по выполнению коагулологических исследований, необходимых для верификации диагноза ПГ.

Материалы и методы. Оценка лабораторий субъектов осуществлялась с 2019 по 2023 г. сотрудниками мобильной рабочей группы ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России посредством очного визита и заполнения ранее утвержденного чек-листа. В ходе выездных мероприятий оценивалось оснащение лабораторий, а также выполнение скрининговых, уточняющих и специальных диагностических исследований. Анализ данных проводился по 8 федеральным округам, включая 88 субъектов Российской Федерации (за исключением города Москвы).

Результаты и обсуждение. Скрининговые тесты плазменного звена системы гемостаза были доступны в лабораториях всех

федеральных округов Российской Федерации. Однако в 3 из 88 субъектов (3%) исследования выполнялись не в полном объеме, что обусловлено временной неисправностью оборудования на момент визита сотрудников мобильной рабочей группы. Определение активности FVIII выполнялось в 59 из 88 субъектов (67%). Развернутая дифференциальная факторная диагностика с возможностью определения активности FVIII, FIX, FXI, FXII, vWF была реализована только в 28 из 88 субъектов (32%). Определение титра ингибитора FVIII по методу Бетесда выполнялось в 23 из 88 субъектов (26%). В лабораториях 13 из 88 субъектов (15%) используются полуавтоматические коагулометры (по причине отсутствия, неисправности или не введения автоматических анализаторов в эксплуатацию). В соответствии с Приложением №4 «Стандарт оснащения клиникодиагностических лабораторий» к приказу Минздрава России №464н от 18.05.2021 «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований» в коагулологическом разделе лабораторий 3 уровня предусмотрено оснащение автоматическими коагулометрами.

Заключение. Представленные данные демонстрируют низкие диагностические возможности лабораторий регионов по выполнению поэтапной коагулологической диагностики ПГ (менее 1/3 субъектов способны осуществить дифференциальную диагностику заболевания), что способствует несвоевременной верификации диагноза, отсроченному назначению лечения и риску возникновения опасных для жизни пациента кровотечений. Отсутствие автоматизированного оборудования сказывается на скорости, объемах и качестве выполнения диагностических исследований.

Таскаева Е. И.¹, Галимов М. Л.¹, Багин В. А.², Балтаев А. О.¹, Захарова Т. Н.¹

РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ДОНАЦИЯМИ

¹ГАЗУЗ СО «ОСПК», ²ГАЗУЗ СО «ГКБ № 40»

Введение. Обеспечение достаточных запасов донорской крови требует интенсивного рекрутирования доноров. Несмотря на отработанные процедуры заготовки донорской крови и понятные физиологические механизмы реакции донорского организма на кровопотерю, периодически регистрируются реакции и осложнения ассоциированные с донациями.

Цель работы. Оценить частоту и структуру развившихся в ближайшем постдонационном периоде реакций и осложнений.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ донаций, в период с января 2019 года по декабрь 2020 года. При проведении исследования оценивались пол, категория донора (первичный/повторный), вид развившегося осложнения. Ограничения исследования: исследование имело ряд ограничений, связанных с отсутствием, на момент проведения исследования, нормативных документов, утверждающих классификацию, порядок регистрации и обработки развивающиеся в постдонационном периоде осложнения. В исследовании не учтены реакции, развившиеся в период взятия образца капиллярной крови, а также постдонационные осложнения развившиеся за пределами ГАЗУЗ СО «ОСПК».

Результаты и обсуждения. Проанализировано 45 278 донаций, в том числе 43 702 донации цельной крови, 842 афереза плазмы и 734 афереза тромбоцитов. По структуре донорских кадров — 29 318 (60,46%) мужчин и 15 960 (39,54%) женщины. Всего зарегистрировано 874 случая реакций, что составило 1,93% от числа всех донаций (193 случая на 10 000 донаций). По виду донации 871 случай связан с донацией цельной крови (1,99%), 2 случая осложнений связаны с донацией плазмы (0,23%) и 1 случай — с аферезом тромбоцитов (0,13%). В 27 случаях, развитие ВВР привело к преждевременному прекращению донации у мужчин и в 11 у женщин ($p=0,067$). Треть всех случаев

осложнений (31,99%) составили реакции, развившиеся у первичных доноров. Среди 280 первичных доноров, у которых зарегистрированы постдонационные реакции — 168 (60%) мужчины. При сопоставлении частот возникновения постдонационных реакций в разрезе гендерных различий, представленных в таблице, достоверных различий не выявлено. В ходе проведения процедуры плазмафереза — зарегистрированы 2 случая цитратной интоксикации, не сопровождавшихся потерей сознания или клиническизначимым угнетением гемодинамики. Единственное, зарегистрированное нами осложнение в ходе проведения тромбоцитафереза представляло собой развитие клиники ВВР без потери сознания.

Заключение. 1. Исследование продемонстрировало частоту и характер возникающих в раннем постдонационном периоде реакций и осложнений. При этом, частота таких осложнений, по нашим данным, согласуется с таковыми в зарубежной литературе. 2. Исследование показало необходимость дальнейшего изучения реакций и осложнений, развивающихся в поздний постдонационный период, а также способов для их профилактики.

Таблица. Частота зарегистрированных осложнений

Вид реакции	Мужчины (n=493)	Женщины (n=381)	p
ВВР без потери сознания	444 (90,1)	345(90,6)	0,324
ВВР с потерей сознания	40(8,1)	31 (8)	1.000
Гипертонический криз	5 (1)	2 (0,5)	0,705
ВВР с травмой	1 (0,2)	1 (0,3)	1.000
Бронхоспазм	1 (0,2)	1 (0,3)	1.000
ВВР с неврологическими симптомами	0	1(0,3)	0,436
Цитратная реакция	2 (0,4)	0	0,523

Теляшов М. А., Накостоев И. М., Никулина О. Ф., Цветаева Н. В., Лукина Е. А., Кураева Ю. И., Спицын В. К., Гапонова Т. В.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИММУНОСОРБЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНОГО С ПЕРВИЧНОРЕФРАКТЕРНОЙ ФОРМОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Лечение резистентной формы идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) является актуальной задачей клинической гематологии. В патогенезе заболевания ключевую роль играют аутоантитела, направленные против структурных антигенов тромбоцитов. Одним из методов снижения аутоантител является их «физическая элиминация» методами экстракорпоральной гемокоррекции, к которым относится иммуносорбция.

Цель работы. Оценить эффективность иммуносорбции у больного с первично-рефрактерной формой ИТП.

Материалы и методы. Пациент 35 лет с глубокой тромбоцитопенией (3–6 тыс./мкл), эпидурально-субгалеальной гематомой, требующей оперативного лечения. ИТП диагностирована в возрасте 3 лет. Первичная рефрактерность к терапии глюкокортикостероидами, спленэктомии, длительной терапии элтромбопагом (максимальное повышение до 20 тыс./мкл), ромиплостимом и ритуксимабом. В 2002 г. была выявлена гематома в теменной области справа. После трансфузионной подготовки компонентами крови и активированным VII фактором свертывания крови было проведено оперативное лечение — удаление внутричерепной гематомы. В сентябре 2022 г. выявлена эпидурально-субгалеальная гематома на уровне послеоперационного костного дефекта, которая постепенно увеличивалась в размерах. Больной был консультирован нейрохирургом, показано оперативное лечение эпидуральной гематомы. Однако количество тромбоцитов не позволяло выполнить нейрохирургическую операцию. Учитывая высокий уровень тромбоцитассоциированных антител (более 1500%), обсуждался вопрос проведения плазмафереза, однако учитывая риск

геморрагических осложнений было решено провести терапию методом иммуносорбции (селективное удаление IgG). Иммуносорбция проводилась на аппарате Spectra Optia (Terumo BCT) с использованием колонки Иммуно-Адсопак (Покард). Одна колонка позволяет выполнить до 5 процедур у одного пациента и возможно использование 2 колонок за одну процедуру для увеличения объема обрабатываемой плазмы. За одну процедуру обрабатывалось от 2 до 4 литров плазмы пациента. Всего было выполнено 6 процедур.

Результаты и обсуждение. После 1-й процедуры отмечалось повышение количества тромбоцитов до 13 тыс./мкл. Количество тромбоцитассоциированных антител снизилось до 720% после 3-й процедуры. С целью подготовки больного к нейрохирургической операции после 5-й процедуры пациенту был назначен элтромбопаг в дозе 75 мг и после 6-й было перелито 6 доз концентрата тромбоцитов. В результате лечения количество тромбоцитов повысилось до 66 тыс./мкл после трансфузии и более 200 тыс./мкл через день без трансфузии, что позволило успешно провести нейрохирургическую операцию без дополнительной трансфузионной поддержки.

Заключение. Иммуносорбция позволяет существенно снизить уровень аутоантител, что может способствовать повышению уровня тромбоцитов у пациентов с рефрактерным течением ИТП. Преимуществом метода иммуносорбции по сравнению с плазмаферезом является селективность методики — удаляются только иммуноглобулины и циркулирующие иммунные комплексы, что исключает влияние на плазменный гемостаз и не требует замещения какими-либо инфузионными или трансфузионными средами.

Токмакова К. А., Купряшов А. А.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕТАЛЛОПРОТЕАЗЫ ADAMTS-13 ПРИ ОЦЕНКЕ РИСКА ТРОМБОЗОВ В КАРДИОХИРУРГИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Введение. В кардиохирургии врожденных пороков сердца вероятность тромбозов составляет до 40%, а развития синдрома полиорганной недостаточности — 17,9%. Низкая скорость протеолиза мультимера фактора фон Виллебранда, ввиду малой активности ADAMTS-13 приводит к формированию приобретенной тромбоцитической микроангиопатии. Однако данный механизм не всегда учитывается в генезе, как тромбоцитических событий, так и СПОН.

Цель работы. Изучить роль активности металлопротеазы ADAMTS-13 в развитии послеоперационных осложнений у детей при коррекции врожденных пороков сердца.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 55 пациентов первого месяца жизни с поздней тромбоцитопенией после хирургического лечения врожденного порока сердца без искусственной перфузии, которые были отобраны последовательно, в соответствии с критерием включения (тромбоциты менее $100 \times 10^9/\text{л}$). Конечными точками исследования являлись: синдром полиорганной недостаточности, ранние тромбоцитические осложнения, госпитальная летальность. Для всех пациентов была проведена количественная оценка сыровоточного содержания компонентов эндотелиального гликокаликса (синдекан-1; гепарансульфат, ИППФ (нг/мл)), определена активность металлопротеазы ADAMTS-13. Прогноз переменных проведен в рамках одно- и многовариантной бинарной логистической регрессии.

Результаты и обсуждение. Маркеры эндотелиального повреждения имели прогностическую значимость для развития ранних послеоперационных тромбоцитических осложнений: синдекан-1 (AUC=0,731 [95%ДИ 0,494–0,968]; $p=0,005$), гепарансульфат (AUC=0,659 [95%ДИ 0,507–0,811]; $p=0,04$). Также, прогностическое значение в развитии тромбозов имела гиперлактатемия (AUC=0,735 [95%ДИ 0,538–0,932]; $p=0,019$). Вероятность госпитальной летальности определяла концентрация ингибитора пути тканевого фактора (AUC=0,742 [95%ДИ 0,585–0,900]; $p=0,003$). Низкая активность металлопротеазы ADAMTS-13 являлось прогностически значимым в отношении развития тромбоцитопении (тромбоциты менее 100×10^9), (AUC=0,692 [95%ДИ 0,528–0,932]; $p=0,019$), точка разделения составила 1,0 нг/мл. Также для тромбоцитопении прогностически значимой являлась гиперлактатемия (AUC=0,773 [95%ДИ 0,584–0,963]; $p=0,005$).

Заключение. Тромбоцитопению у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца следует рассматривать не только в аспекте риска геморрагических событий, но и как тромбоцитопению потребления в ходе тромбоцитического процесса. Одним из клеточно-молекулярных механизмов развития тромбоцитопении в раннем послеоперационном периоде является эндотелиальное повреждение с последующей малой активностью металлопротеазы ADAMTS-13.

Токмакова К. А., Купряшов А. А.

ПОЗДНЯЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ – МАРКЕР ТРОМБОЗА У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА СЕРДЦЕ

НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Введение. Одним из клеточно-молекулярных механизмов тромбообразования с вовлечением тромбоцитарного звена гемостаза является ТТП-подобный синдром, возникающий при участии

протеаз системы комплемента. Поздняя послеоперационная тромбоцитопения при этом является отражением процессов повреждения эндотелия, в ходе которого, тромбоциты как могут быть

участниками тромбообразования, так и репаративных процессов в эндотелии.

Цель работы. На модели пациента кардиохирургического стационара изучить клеточномолекулярные механизмы развития тромбоцитопении послеоперационного периода.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное обсервационное исследование образцов крови 59 пациентов, имеющих перманентные лабораторные явления тромбоцитопении после перенесенной хирургической коррекции патологии сердца и сосудов. Критерии включения: тромбоцитопения с числом тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ или внезапное более чем двукратное их снижение. Конечные точки: развитие тромботических осложнений раннего послеоперационного периода, госпитальная летальность. Оценивались количественные характеристики протеаз системы комплемента, молекул клеточной адгезии, селектинов, эндогенных антикоагулянтов, их взаимосвязь внутри групп, а также прогностическая значимость в отношении развития конечных точек.

Результаты и обсуждение. Тромботические осложнения выявлены в 32,2% наблюдений, гипоксия отмечена в 55,9% наблюдений, летальность составила 36,6%. Наименьшее число тромбоцитов предсказывалось на основании концентрации гепарансульфата ($\beta = -0,277$, $p = 0,034$), Clq ($\beta = 0,298$, $p = 0,022$), фактора Н ($\beta = 0,397$, $p = 0,002$), МАК

($\beta = 0,311$, $p = 0,017$) и тромбомодулина ($\beta = -0,43$, $p = 0,001$). Развитие тромбозов предсказывала концентрация синдекана-1, площадь под ROC-кривой равна 0,662 (95%ДИ 0,511–0,812, $p = 0,046$), точка разделения соответствовала 7,3 нг/мл; чувствительность=73,7%, специфичность=55,0%, прогностическая ценность положительного результата=43,8%, прогностическая ценность отрицательного результата=18,5%. Концентрацию синдекана-1 предсказывали C3a ($\beta = -0,258$, $p = 0,048$), C5a ($\beta = -0,339$, $p = 0,009$), МАК ($\beta = -0,273$, $p = 0,037$), гепарансульфат ($\beta = 0,528$, $p < 0,0001$), тромбомодулин ($\beta = 0,51$, $p < 0,0001$), ИПТФ ($\beta = 0,67$, $p < 0,0001$), а в рамках многовариантной модели — концентрации C5a , тромбомодулина и ИПТФ. Предикторами госпитальной летальности являлись концентрации синдекана-1, гепарансульфата, ингибитора пути тканевого фактора и тромбомодулина. При проведении ROC-анализа показано, что концентрация синдекана-1 позволяет удовлетворительно предсказывать летальность (AUC=0,712, 95%ДИ 0,569–0,855, $p = 0,007$), точка разделения соответствует концентрации синдекана 1 7,3 нг/мл (чувствительность=76,2%, специфичность=57,9%, прогностическая ценность положительного результата=50%, прогностическая ценность отрицательного результата=18,5%).

Заключение. В ряде случаев позднюю тромбоцитопению послеоперационного периода следует рассматривать как вторичную, развивающуюся в ответ на комплементопосредованное повреждение эндотелия.

Торопова И. Ю.¹, Лазарева О. В.², Белорусов А. Е.¹, Лапин В. А.¹

РЕАНИМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ (ЗСК) В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

¹ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Интенсификация программ химиотерапии в гематологии сопряжена с высоким риском развития тяжелой органной токсичности. В связи с этим возрастает число больных, требующих проведения интенсивной терапии. Базовую сопроводительную терапию пациента с ЗСК проводит врач-гематолог в специализированном отделении. Однако, часть пациентов, в связи с развитием критических состояний, переводятся в ОРИТ.

Цель работы. Охарактеризовать группу пациентов, переведенных в ОРИТ из гематологического отделения, а также причины смерти умерших пациентов.

Материалы и методы. За период с I.2023 по XII.2023 года в отделении гематологии ЯОКБ было пролечено 719 пациентов, из них 50 пациентов (7%) с гемобластомами на разных этапах цитостатического воздействия с жизнеугрожающими осложнениями были переведены в ОРИТ. Лечение пациентов проводилось по поводу ММ-13, ОЛ-15, НХЛ-14, ХМПЗ с трансформацией в ОЛ-2, ХЛЛ-3, лимфомы Ходжкина-1, МДС-1, агранулоцитоз -1; распределение по полу 1:1; 2/3 пациентов были вне ремиссии/с прогрессией заболевания. Переведено в ОРИТ 50 пациентов, из них 43 погибли (6%); 7 — живы.

Результаты и обсуждение. За анализируемый период из 50 пациентов, переведенных в ОРИТ, 7 пациентов живы, погибли 43 (6%), что указывает на высокую частоту жизнеугрожающих осложнений и смерть от них. Среди умерших, наиболее частой причиной смерти была острая дыхательная недостаточность вследствие пневмонии

(23 из 43 (53,5%)), септического шока (5 из 43 (11,6%)), ТЭЛА (4 из 43 (9,3%)), опухолевая интоксикация — 8 пациентов (16,3%), 2 — хроническая почечная недостаточность, инфаркт миокарда — 12 пациентов. Среди 7 выживших причинами перевода в ОРИТ были: посттрансфузионные осложнения (4); реакции, связанные с введением лекарственных препаратов (2), у 1 — ОНМК, 3 — септический шок (в ремиссии заболевания).

Заключение. Анализ данных показал достаточно высокий показатель смертности, обусловленный преимущественно инфекционными осложнениями у пациентов с гемобластомами, что составило 65% всех причин смерти. Недостаток клинического опыта, отсутствие оперативной информации о верифицированных возбудителях и их антибиотикочувствительности, четких внедренных в работу алгоритмов ведения гематологических больных значимо повлияли на выживаемость пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови на разных этапах ведения. Показана высокая востребованность автоматизированной микробиологической лаборатории, круглосуточных дежурств врачей-гематологов, внедрение СОП и протоколов терапии инфекционных осложнений у больных с гемобластомами, что позволит в кратчайшие сроки определить возбудителя инфекции и незамедлительно начать этиотропную терапию. Дополнительно необходимо внедрять принципы взаимодействия врачей-реаниматологов и гематологов, обучать специалистов ведению пациентов с заболеваниями системы крови, что позволит улучшить показатели выживаемости больных.

Трацевская Ж. В., Глинкина С. А., Чеботарев Д. И., Ковригина А. М.

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОИДНОЙ/ЛИМФОИДНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ, РЕАРАНЖИРОВКАМИ ГЕНОВ *PDGFRA* И *PDGFRB*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В настоящее время генетическими аномалиями, определяющими патогенез миелоидных/лимфоидных неоплазий (М/Л Н) с эозинофилией являются реаранжировки *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCMI-JAK2*. При этом спектр генетических аномалий, включающих реаранжировки генов тирозинкиназных рецепторов, постоянно расширяется. В то же время морфологические особенности костного мозга при различных генетических вариантах М/Л Н с эозинофилией описаны недостаточно, что может приводить к ошибочной диагностике других миелоидных неоплазий у пациентов данной группы.

Цель работы. Охарактеризовать морфологические изменения костного мозга на материале трепанобиоптатов пациентов с миелоидной/лимфоидной неоплазией с эозинофилией и реаранжировками *PDGFRA* и *PDGFRB*, выявить морфологические признаки для дифференциальной диагностики с системным мастоцитозом.

Материалы и методы. В патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проведено гистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследование на трепанобиоптатах костного мозга 4-х пациентов (М:Ж — 3:1,

медиана возраста 50 лет) с подтвержденными реаранжировками генов *PDGFRA* и *PDGFRB*.

Результаты и обсуждение. Проведен ретроспективный анализ 4 случаев М/Л Н с эозинофилией и реаранжировками *PDGFRA/PDGFRB* (А/В). В случаях М/Л Н с эозинофилией (А) наряду с выраженной эозинофильной инфильтрацией костного мозга отмечались морфологические признаки, сходные с системным мастоцитозом: наличие рыхлых паратрабекулярных скоплений веретеновидных мастоцитов (Tryptase+, CD117+), но преимущественно с округло-овальными ядрами, коэкспрессией CD25, расположенных в участках фиброзированной стромы и четко очерченные лимфоидные скопления из мелких

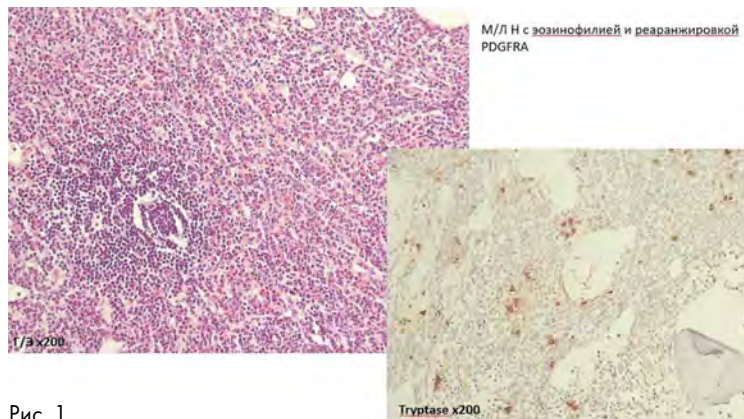


Рис. 1

клеток; но в отличие от системного мастоцитоза скопления содержат менее 15 мастоцитов, а клетки с округло-овальными ядрами многочисленны. При М/Л Н с эозинофилией (В) количество aberrantных (CD25+) мастоцитов с округло-овальными ядрами также увеличено, но без формирования рыхлых скоплений.

Заключение. М/Л Н с эозинофилией и реаранжировками *PDGFRA/PDGFRB* — крайне редкое заболевание, морфологическая картина в костном мозге чрезвычайно полиморфна и требует дифференциальной диагностики с другими миелоидными неоплазиями, в том числе, с системным мастоцитозом с выраженной эозинофильной инфильтрацией в костном мозге и/или эозинофилией.

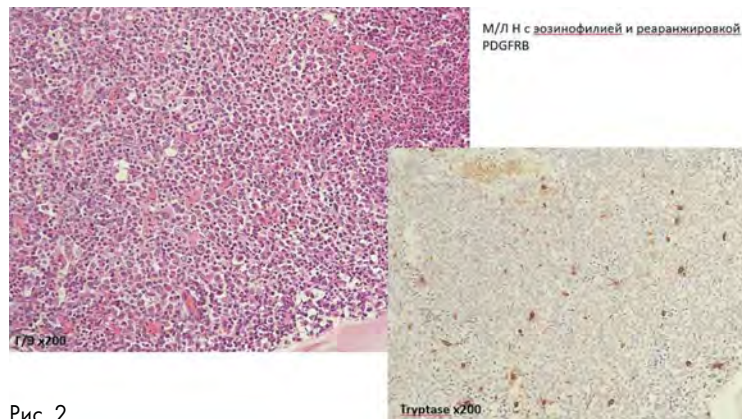


Рис. 2

Федорова Л. В., Лепик К. В., Чекалов А. М., Кондакова Е. В., Борзенкова Е. С., Байков В. В., Гусак А. А., Моисеев И. С., Михайлова Н. Б., Кулагин А. Д.

ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА И НЕОПРЕДЕЛЕННЫМ ОТВЕТОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ PD-1-ИНГИБИТОРАМИ

НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой, ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова

Введение. В настоящее время проблема оценки ответа на фоне иммунотерапии PD-1 ингибиторами у пациентов с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) остается крайне актуальной. Критерии LYRIC внедряют понятие неопределенного ответа (НО), которое подразумевает возможность роста опухоли, появления новых очагов или увеличения метаболической активности в рамках псевдопрогрессирования опухоли и позволяет продолжить эффективное лечение. Тем не менее данные критерии остаются малоизученными и редко применяются в рамках исследований и реальной клинической практики, а прогноз пациентов, достигших НО на иммунотерапию, требует уточнения.

Цель работы. Проанализировать прогноз пациентов с рефрактерной и рецидивирующей (р/р) кЛХ, развивших НО на фоне иммунотерапии PD-1-ингибиторами.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 165 пациентов с р/р кЛХ, получивших монотерапию ниволумабом (Ниво) в дозе 3 мг/кг и 40 мг. Ответ оценивался методом ПЭТ-КТ при помощи критериев LYRIC каждые 3 месяца. Проанализированы общая (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ), а также структура ответа после продолжения терапии у пациентов, достигших НО на этапе первой оценки (3 месяца). Дополнительно оценен лучший ответ на терапию Ниво, в том числе НО, и проведено сравнение длительности ОВ и времени до начала следующей терапии (ВСТ) при достижении НО или частичного ответа (ЧО) в качестве лучшего ответа на терапию.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста пациентов составила 37 (20–67) лет, соотношение мужчин/женщин 76/89 (46/54%), другая характеристика группы представлена в таблице 1. Доза Ниво была 3 мг/кг у 112 (68%) пациентов, 40 мг у 53 (32%). Медиана наблюдения составила 61 (11–93) мес. На момент первой оценки ответа 58 (35%) пациентов достигли НО. Трансформация ответа

при продолжении Ниво представлена на рисунке 1. Медиана ОВ не была достигнута, 5-летняя ОВ составила 89,2%, медиана БПВ составила 17,5 мес, 5-летняя БПВ — 6%. В качестве лучшего ответа ПО был достигнут у 56 (34%), ЧО — 53 (32%), СЗ — 10 (6%), ПЗ — 13 (8%) и НО — 33 (20%) пациентов. При сравнении ОВ и ВСТ в группе

Таблица. Характеристика пациентов на момент начала терапии ниволумабом

Характеристики	n=165
Медиана возраста, диапазон	29 (18–59)
Пол, женщины/мужчины (%)	76/89 (46/54)
Ауто-ТГСК в анамнезе, n (%)	58 (35)
Брентуксимаб ведотин в анамнезе, n (%)	78 (47)
Медиана линий предшествующей терапии, n, диапазон	4 (1–10)
В-симптомы, n (%)	96 (58)
ECOG статус, n (%)	
0–1	105 (64)
2–4	60 (36)
Массивная опухоль, n (%)	15 (9)
Стадия заболевания, n (%)	
II	22 (13)
III–IV	143 (87)
Статус заболевания, n (%)	
Прогрессирование (ПЗ)	135 (82)

Рисунок 1. Трансформация НО в процессе лечения



пациентов, достигших НО и ЧО как наилучшего ответа на терапию, не было получено статистически значимых различий (5-летняя ОВ 97% vs 89,7%, $p=0,265$; медиана ВСТ 11,0 vs 12,7 мес. и 5-летняя ВСТ 0 vs 5%, $p=0,246$).

Заключение. Значительная часть пациентов демонстрирует достижение НО на различных этапах терапии, в том числе в момент первого

рестадирования, в то время как продолжение терапии индуцирует углубление ответа у части больных. При этом прогноз пациентов, достигших НО в качестве наилучшего, не отличается от ЧО. Таким образом, для того чтобы не допустить отмену эффективной терапии, необходимо активное использование критериев LYRIC, в том числе для накопления данных о прогнозе пациентов, достигших НО.

Хичева Г. А., Куксина Е. В., Купряшов А. А.

ВЛИЯНИЕ ГИПОФЕРРЕМИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Введение. Дефицит железа, встречающийся более чем у 70% населения, нередко отождествляется с анемией. Однако до сих пор ведутся споры о том, влияет ли данное состояние, не сопровождающееся анемией, на неблагоприятный прогноз для жизни кардиохирургических больных.

Цель работы. Целью данного исследования было изучение связи между латентным дефицитом железа перед операцией и послеоперационными исходами у этих пациентов.

Материалы и методы. В исследование включены 307 больных, которые последовательно перенесли операции в условиях искусственного кровообращения в 2021 году. Критерием диагностики гипохромии являлась концентрация ферритина менее 100 нг/мл или менее 300 нг/мл при насыщении трансферрина менее 20%. Из исследования исключены больные младше 18 лет, пациенты с инфекционным эндокардитом и концентрацией ферритина более 500 нг/мл.

Результаты и обсуждение. Частота гипохромии составила 70,7% ($n=217$). Она сочеталась с анемией в 59,4% ($n=129$) случаев.

Доля больных с гипохромией без анемии составила 40, 6% ($n=88$). Исходный желездефицит, основанный на показателях ферритина и насыщения трансферрина, не влиял на развитие неблагоприятных исходов пациентов. Однако тяжесть сердечной недостаточности у пациентов с желездефицитом была значимо выше ($p=0,049$), а сывороточный ферритин менее 100 мкг/л в отдельности ассоциировался с большей тенденцией развития почечной недостаточности в послеоперационном периоде ($p=0,094$). При этом анемия не утрачивала самостоятельное прогностическое значение. Отмечена тенденция к более длительному пребыванию на ИВЛ больных с гипохромией (16,7 [8,98; 21,53] час. vs 13,4 [8; 18] час., $p=0,088$).

Заключение. По итогу нашего исследования можно сделать 2 вывода. Результаты лечения неанемичных пациентов после операции на сердце с искусственным кровообращением не зависят от наличия желездефицита или используемые критерии определения дефицита железа не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью.

Цаур Г. А.¹, Пермикин Ж. В.², Котов И. С.³, Вержбицкая Т. Ю.¹, Мухачева Т. А.⁴, Нохрина Е. С.⁴, Пономарев А. И.¹, Попов А. М.⁵, Зеркаленкова Е. А.⁵, Ольшанская Ю. В.⁵, Цвиренко С. В.³, Фечина Л. Г.¹

ПЕРЕСТРОЙКИ ГЕНА *CRLF2* У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ. ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

¹Областная детская клиническая больница, Институт медицинских клеточных технологий, ²Областная детская клиническая больница, Уральский государственный медицинский университет, ³Уральский государственный медицинский университет, ⁴Областная детская клиническая больница, ⁵НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева

Введение. *BCR::ABL1*-подобный ОЛЛ — ОЛЛ, при котором отсутствует транслокация t(9;22)(q34;q11) или ее молекулярный аналог — химерный ген *BCR::ABL1*, но при этом профиль экспрессии определенных генов идентичен Ph-позитивному ОЛЛ. Наиболее часто среди всех генетических подгрупп *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ выявляются перестройки *CRLF2*.

Цель работы. Оценить различные диагностические подходы к выявлению перестроек гена *CRLF2* при ОЛЛ у детей. Оценить вклад перестроек гена *CRLF2* в прогноз ОЛЛ при лечении по протоколу ALL-MB 2015.

Материалы и методы. В работу было включено 124 пациента (64 мальчика и 60 девочек) в возрасте 1,217,6 лет (медиана 5,3 л) с диагнозом ОЛЛ из В-линейных предшественников, которые проходили первичную диагностику в ОДКБ г. Екатеринбурга и НМИЦ ДГОИ им Д. Рогачева. Всем пациентам проводилось определение экспрессии белка TSLPR методом проточной цитометрии, ОТ-ПЦР для выявления химерного гена *P2RY8::CRLF2* и FISH с использованием флуоресцентных зондов, позволяющих выявлять перестройки *CRLF2*, химерные гены *P2RY8::CRLF2* и *IGH::CRLF2*. Анализ выживаемости проводился методом Каплана-Майера с использованием лог-ранк критерия, также рассчитывали кумулятивную частоту рецидива (КЧР) и смерти, связанной с лечением (КЧСм).

Результаты и обсуждение. Наиболее информативным для оценки экспрессию TSLPR оказался традиционный порог позитивности ИФТ-теста, равный 20%. При этом чувствительность составила 92,1% (95%ДИ 78,6–98,3%), специфичность 96,5% (95%ДИ 90,1–99,3%), а диагностическая эффективность теста 0,95. Качественная

сопоставимость результатов проточной цитометрии на экспрессию TSLPR с выявлением перестроек гена *CRLF2* молекулярно-генетическими методами (ОТПЦР, FISH) составила 94,3% (117 из 124 пациентов). Выявлено 7 дискордантных случаев, 3 (2%) из которых были позитивными по данным молекулярногенетических методов и негативными по данным проточной цитометрии, а 4 (3%) молекулярно-генетическими методами. В одном из 4 случаев, позитивных по данным проточной цитометрии и негативных по данным МГИ, была выявлена внутрихромосомная амплификация 21 (iAMP21). Интересно отметить, что в одном *CRLF2*-позитивном случае по данным всех методов была также детектирована iAMP21. Различий в выявлении *P2RY8::CRLF2* методами ОТ-ПЦР и FISH не выявлено. В 1 случае был выявлен редкий транскрипт *P2RY8::CRLF2* (e3–e1). Прогностическая роль перестроек *CRLF2* определена у 61 пациента с ОЛЛ. БСВ составила 61%±9%, ОВ — 94%±4%, КЧР 36%±9,1%, КЧСм 3,3%±2,3%. БСВ пациентов с перестройками гена *CRLF2* существенно различалась в зависимости от достижения МОБнегативности к окончанию индукционной терапии протокола ALL-MB 2015 (день 36). У МОБнегативных пациентов ($n=30$) БСВ достигла 93%±7%, в то время как среди МОБ+позитивных ($n=17$) БСВ была 29%±14% ($p=0,0072$).

Заключение. Скрининг на экспрессию TSLPR, хотя и позволяет выявлять большую часть пациентов с перестройками *CRLF2*, дает как ложно-позитивные, так и ложнонегативные результаты, поэтому напрямую экстраполировать данные ИФТ в результаты молекулярно-генетических исследований некорректно. Наличие перестроек *CRLF2* связано с неблагоприятным прогнозом ОЛЛ у детей при лечении по протоколу ALL-MB 2015.

Цвирко К. С., Цветков Н. Ю., Бархатов И. М., Буг Д. С., Измайлова Е. А., Гиндина Т. Л., Морозова Е. В., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НИЗКОГО РИСКА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Миелодиспластический синдром (МДС) — гетерогенная группа миелоидных новообразований, характеризующихся неэффективным гемопоэзом и высоким риском прогрессии в острый лейкоз. Несмотря на относительно благоприятный прогноз, часть пациентов с МДС низкого риска прогрессируют в первые три года после постановки диагноза [Greenberg P.L. et. al., 2012].

Цель работы. Провести исследование мутационного профиля пациентов в группе низкого риска МДС.

Материалы и методы. Исследование проводили на образцах костного мозга пациентов с МДС низкой группы риска, полученных при установлении диагноза, а также при прогрессировании заболевания. Секвенирование ДНК проводили с использованием системы Illumina NextSeq 2000 system.

Результаты и обсуждение. В исследование включены 34 пациента. Медиана возраста составила 50 (22–68) лет, соотношение мужчин и женщин — 14:20, медиана наблюдения — 1209 (210–3570) дней. Пятилетняя общая выживаемость в исследуемой когорте пациентов была 68% (95% ДИ: 48 — 83), 5-летняя выживаемость без прогрессирования — 55% (95% ДИ: 35 — 71). Пятилетняя кумулятивная частота прогрессирования и летальности без прогрессирования составила 35% (95% ДИ: 19–51) и 11% (95% ДИ: 3–26) соответственно. При исследовании первичных образцов мутации были зарегистрированы в 92 (53,5%) генах в панели из 172 генов. Мутации в 50 генах были обнаружены в единичных случаях, в то время как 42 гена были мутированы более

чем у одного пациента. Медиана количества выявленных мутаций составила 5 (2–9). Мутации затрагивали следующие гены: ответственные за сигналинг ($n=32$, 17,8%), модификацию гистонов ($n=31$, 17,3%), регуляцию транскрипции ($n=29$, 16,2%), сплайсинг РНК ($n=16$, 9%), метилирование ДНК ($n=8$, 4,5%), репарацию ДНК ($n=5$, 2,8%), с другими функциями ($n=58$, 32,4%). Наиболее часто мутированные гены: KMT2C ($n=10$, 5,6%), ASXL1 ($n=6$, 3,4%), DNMT3A ($n=5$, 2,8%), SETBP1 ($n=5$, 2,8%), SF3B1 ($n=5$, 2,8%). Хромосомные аномалии были обнаружены у 14 (41%) пациентов. Делеция длинного плеча 5-й хромосомы была выявлена у 5 (36%) пациентов, трисомия 8-й хромосомы — у 4 (28%), делеция длинного плеча 20-й хромосомы — у 3 (21%) и другие aberrации — у 2 (15%) больных. У всех 20 пациентов с нормальным кариотипом были выявлены генные мутации. Дополнительно было проведено сравнение мутационных профилей парных образцов от 7 пациентов, повторно обследованных в течение 5 лет до и во время прогрессирования заболевания. Медианы обнаруженных мутаций до и во время прогрессирования составили 6 (4–8) и 7 (4–10) мутаций соответственно. Исследования, выполненные на образцах костного мозга, полученных после прогрессирования МДС обнаружили 11 новых мутаций.

Заключение. Результаты исследования мутационного профиля пациентов с МДС низкого риска показали высокую генетическую гетерогенность заболевания. Установлено нарастание мутационной нагрузки при прогрессировании МДС, что может быть предиктором неблагоприятного течения заболевания у этих пациентов.

Чекалов А. М., Попова М. О., Цыганков И. В., Рогачева Ю. А., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Байков В. В., Кулагин А. Д.

НИВОЛУМАБ В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ/РЕФРАКТЕРНОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Введение. Вероятность развития лимфомы Ходжкина (ЛХ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией выше в 3–30 раз чем в общей популяции вне зависимости от приема антиретровирусной терапии (АРВТ), а стандарты лечения ЛХ на фоне ВИЧ в настоящий момент отсутствуют. Также остается открытым вопрос прогноза пациентов с ЛХ на фоне ВИЧ в сравнении с общей популяцией. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), в частности ниволумаб, продемонстрировали высокую эффективность и безопасность в терапии, рецидивирующей/рефрактерной (р/р) ЛХ, однако данные в популяции пациентов с р/р ЛХ на фоне ВИЧ ограничены несколькими клиническими наблюдениями.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность применения ниволумаба у пациентов с р/р ЛХ на фоне ВИЧ.

Материалы и методы. В исследование было включено 10 пациентов с р/р ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции, получавших лечение в НИИ Детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой с 2017 по 2023 г. Мужчины составили 80%, медиана возраста — 39 лет (28–58). Медиана числа предшествующих линий терапии составила 3 (1–4). Медиана количества CD4 клеток на момент начала терапии ниволумабом — 402 кл/мкл (111–770). На момент начала терапии ниволумабом все пациенты получали АРВТ. Ниволумаб в фиксированной дозе 40 мг получали 4 пациента (40%), комбинированную терапию — 5 пациентов: бендамустин+гемцитабин — 2 (20%), бендамустин — 2 (20%), BeGeV — 1 (10%). В 4 случаях ниволумаб использовался в качестве bridge-терапии перед ауто-ТГСК. Медиана

введений ниволумаба составила 21 (2–48). Медиана наблюдения составила 27 месяцев (7–74). Первичной конечной точкой был общий ответ на терапию ниволумабом. Вторичные точки — токсичность, общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) в течение 24 месяцев от начала терапии ниволумабом. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0) были использованы для оценки токсичности и иммуноопосредованных эффектов. Критерии LYRIC использовались для оценки ответа по ПЭТ-КТ. Анализ ОВ и ВБП проводился с использованием метода Каплан — Мейер.

Результаты и обсуждение. Общий ответ на проводимую терапию в данной когорте составил 90% (полный ответ — 80%, частичный ответ — 10%, неопределенный ответ — 10%). Рецидив/прогрессирование ЛХ наблюдался у 7 (70%) пациентов, которым в дальнейшем проводилась различная комбинированная терапия: бендамустин — 7 (100%), гемцитабин — 2 (29%), брентуксимаб ведотин — 3 (43%), винбластин — 3 (43%), леналидомид — 1 (14%), ICE — 2 (29%). ОВ и ВБП через 24 месяца составили 100% и 64% (95% ДИ 38–100%) соответственно. Нежелательные явления, связанные с лечением, наблюдались в 1 случае: аутоиммунный тиреоидит 2 степени по CTCAE 5.0, контролируемый на фоне заместительной терапии.

Заключение. Предварительные результаты данного исследования продемонстрировали эффективность и безопасность применения ниволумаба при лечении р/р ЛХ на фоне ВИЧ. Необходимо проведение исследования на большей популяции пациентов.

Черкашина А. Н., Рудакова Т. А., Власова Ю. Ю., Морозова Е. В., Волков Н. П., Жоголев Д. К., Бейнарович А. В., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕНДАМУСТИНА В РЕЖИМЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПЕРЕД РОДСТВЕННОЙ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Опция проведения родственной гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК)

в связи с отсутствием полностью совместимого родственного/неродственного донора и необходимостью ТГСК по жизненным

показаниям становится все более распространенной. Остается актуальной проблема первичного неприживания трансплантата (ПНТ), что в свою очередь повышает длительность агранулоцитоза и риск инфекционной летальности. Широкую распространенность в рамках режима кондиционирования (РК) имеет комбинация флударабина (Флу) и бусульфана (Бу). Известно, что комбинация Флу и бендамустина (Бе) в качестве РК перед ТГСК при хроническом лимфолейкозе обеспечивает приживание даже в контексте гапло-ТГСК за счет эффективной деpleции Т-клеток. В рамках данной работы проведена оценка эффективности и безопасности комбинации ФлуБу с добавлением Бе в качестве РК для пациентов с высоким риском ПНТ.

Цель работы. Оценить эффективность добавления Бе к ФлуБу в качестве РК перед гапло-ТГСК у пациентов (пц), находящихся в ремиссии основного заболевания.

Материалы и методы. Исследование (NCT04942730) является проспективным и на данный момент включает 42 пц (табл.). Все пц получали РК ФлуБуБе (Флу 30 мг/м² Д-7,-6,-5,-4, -3,2; Бе 130 мг/м² Д-7,-6; Бу в зависимости от возраста и соматического статуса пациента); режим профилактики реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) циклофосамид, такролимус и микофенолата мофетил.

Результаты и обсуждение. Однолетняя общая выживаемость составила 66% (95%ДИ: 49,4–88,1); безрецидивная выживаемость — 63,2% (95%ДИ: 46,6–85,8). Кумулятивная частота (КЧ) приживания трансплантата составила 95% (95%ДИ: 79–99), при этом зарегистрирован 1 случай ПНТ. Медиана времени восстановления нейтрофилов >0,5×10⁹/л — 21 (14–31) день; тромбоцитов >20×10⁹/л — 22,5 (11–85) дней. Однолетняя КЧ рецидивов и безрецидивная летальность составили 10% (95%ДИ: 2,4–26) и 26% (95%ДИ: 11–45) соответственно. КЧ острой РТПХ I–II степени — 30% (95%ДИ: 16–46); КЧ острой РТПХ III–IV степени — 10% (95%ДИ: 3,1–25). Ранние посттрансплантационные осложнения включали: синдром выброса цитокинов с КЧ 33% (95%ДИ: 20–48), в т.ч. 1 случай лимфогистиоцитарного синдрома; 1 случай веноокклюзионной болезни печени. Наиболее

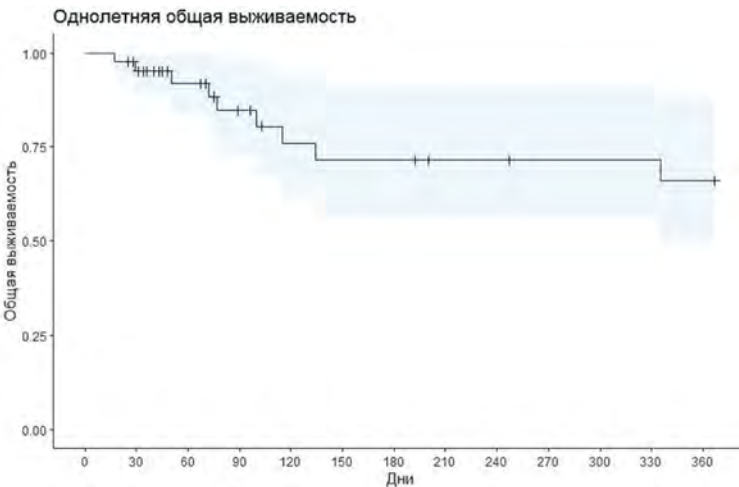


Рис. 1

частыми осложнениями оказались: бактериальная инфекция с КЧ 79% (95%ДИ: 61–90), при этом КЧ сепсиса — 30% (95%ДИ: 16–46); КЧ инвазивного микоза — 20% (95%ДИ: 8,4–35); вирусная реактивация с КЧ 81% (95%ДИ: 56–93): цитомегаловирусной инфекции 51,7%, вируса герпеса 6-го типа 41,4%, вируса Эпштейна — Барр 6,9%.

Заключение. Достигнута первичная конечная точка исследования: оценена частота приживания и скорость гематологического восстановления после гапло-ТГСК. Добавление Бе в РК ФлуБу продемонстрировало низкую частоту ПНТ, однако отмечалась токсичность в виде высокой частоты инфекционных осложнений. Планируется оценка вторичных конечных точек в рамках проводимого исследования, а также инициация рандомизированного исследования в зависимости от полученных результатов.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	n (%)	N
Пол		42
Мужской	19 (44,2%)	
Женский	23 (55,8%)	
Возраст, медиана	41 [ранг 18–68]	42
Диагноз		42
Острый миелоидный лейкоз	21 (48,8%)	
Острый лимфобластный лейкоз	14 (32,5%)	
Острый лейкоз со смешанным фенотипом	1 (2,33%)	
Хронический миелоидный лейкоз	2 (4,65%)	
Лимфома Ходжкина	1 (2,33%)	
Миелодиспластический синдром	2 (4,65%)	
Неходжкинские лимфомы	1 (2,33%)	
Полная ремиссия		39
ПР 1	16 (40%)	
ПР 2–4	23 (60%)	
Минимальная остаточная болезнь		36
МОБ+	24 (66,7%)	
МОБ-	12 (33,3%)	

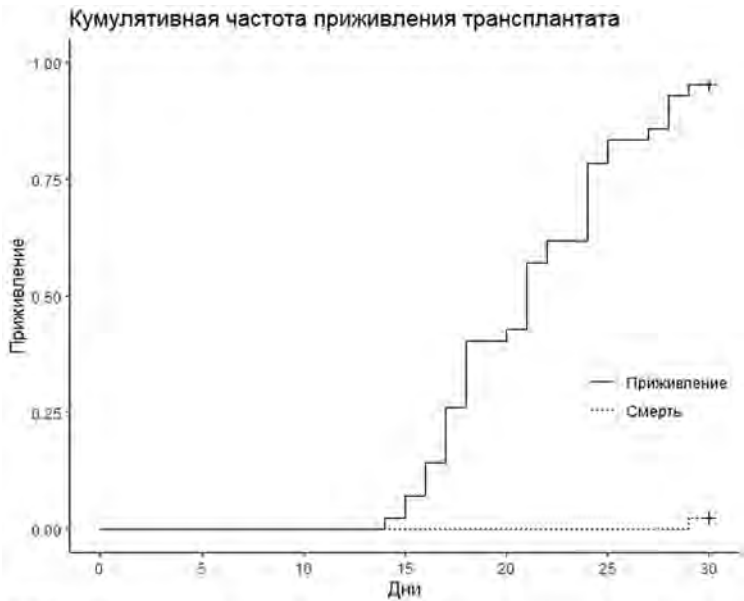


Рис. 2

Чернецкая Д. М.¹, Сурин В. Л.¹, Пшеничникова О. С.¹, Саломашкина В. В.¹, Лихачева Е. А.¹, Яковлева Е. В.¹, Шабанова Е. С.², Зозуля Н. И.¹

АНАЛИЗ ГЕНА *VWF* МЕТОДОМ СЭНГЕРА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ УСТАНОВЛЕНИЯ ТИПА БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Введение. Болезнь Виллебранда (БВ) — это наследственная ауто-сомно наследуемая коагулопатия, вызываемая нарушениями в гене *VWF*. БВ делится на 2 количественных типа и один качественный, который делится еще на 4 подтипа в зависимости от характера нарушения фактора Виллебранда. Диагностика БВ и типов БВ на данный момент основывается на коагулологических данных. В рамках данного исследования разработаны рекомендации, не включающие редкие коагулологические анализы (такие, как vWf:CB, vWf:FVIII, агрегация тромбоцитов с низкими дозами ристомидина), поясняющие, на каком этапе установления диагноза наиболее рационально привлекать молекулярно-генетический анализ и в каком объеме.

Цель работы. Оптимизировать алгоритм установления типов БВ при помощи молекулярногенетического анализа методом Сэнгера.

Материалы и методы. Разработанная схема обобщает результаты ранее проведенных нами молекулярногенетических исследований, учитывающих коагулологические данные, истории болезни пациентов с БВ (Чернецкая и др, Гематология и трансфузиология. 2022;67(2):145–146) и литературные данные.

Результаты и обсуждение. В случае применения генетического анализа на этапе подозрения на БВ потребуется проверка всех экзонов гена *VWF*. Анализ всего гена также потребуется при подтверждении типов 3 (при снижении коагулологических параметров

vWF:Ag<0,5%, vWF:RCo<5%, VIII:C<10% [Зозуля Н.И. и др. 2018]) и 1 БВ (при соотношении vWF:RCo/vWF:Ag>0,6 [Laffan M.A., et al., 2014]). Наиболее актуальна молекулярно-генетическая диагностика типов 2N и 2B, так как они могут иметь сходную с другими коагулопатиями клиническую картину. Тип 2B можно заподозрить по снижению количества тромбоцитов и в этом случае для верификации диагноза анализируют экзон 28; тип 2N диагностируют по соотношению FVIII:C/vWF:Ag<0,7 [Seidzadeh O. et al., 2021] (или <0,6 [Smith N.L. et al., 2010]) при нормальном количестве тромбоцитов, для его верификации анализируют экзоны 17–28. Типы 2A и 2M выявляются по остаточному принципу, как не подошедшие под предыдущие параметры, между собой их можно различить, проанализировав экзоны 12, 14–16, 18, 28, 30, 31, 51, 52. В случае обнаружения изменений в гене VWF, их влияние на диагноз пациента трактуется согласно международным базам данных. В том случае, если найденное нарушение является новым, интерпретировать его патогенный эффект без дополнительного изучения не представляется возможным. Если нарушения не были обнаружены, это может быть вызвано: ограничениями метода (глубокие интронные мутации позволяет выявить анализ мРНК, крупные гетерозиготные делеции выявляются методом MLPA); при подозрении на тип 2N, нарушениями

в гене F8, вызывающими гемофилию А с клинической картиной, сходной с типом 2N БВ; при подозрении на тип 2B, нарушениями в генах GPIB, приводящим к патологическим изменениям в тромбоцитах, что клинически может быть сходно с типом 2B БВ.

Закключение. Данный алгоритм позволяет устанавливать дифференциальный диагноз БВ, интерпретируя результаты молекулярно-генетического анализа гена VWF, опираясь на накопленный мировой опыт и не прибегая к использованию редких коагулологических анализов.

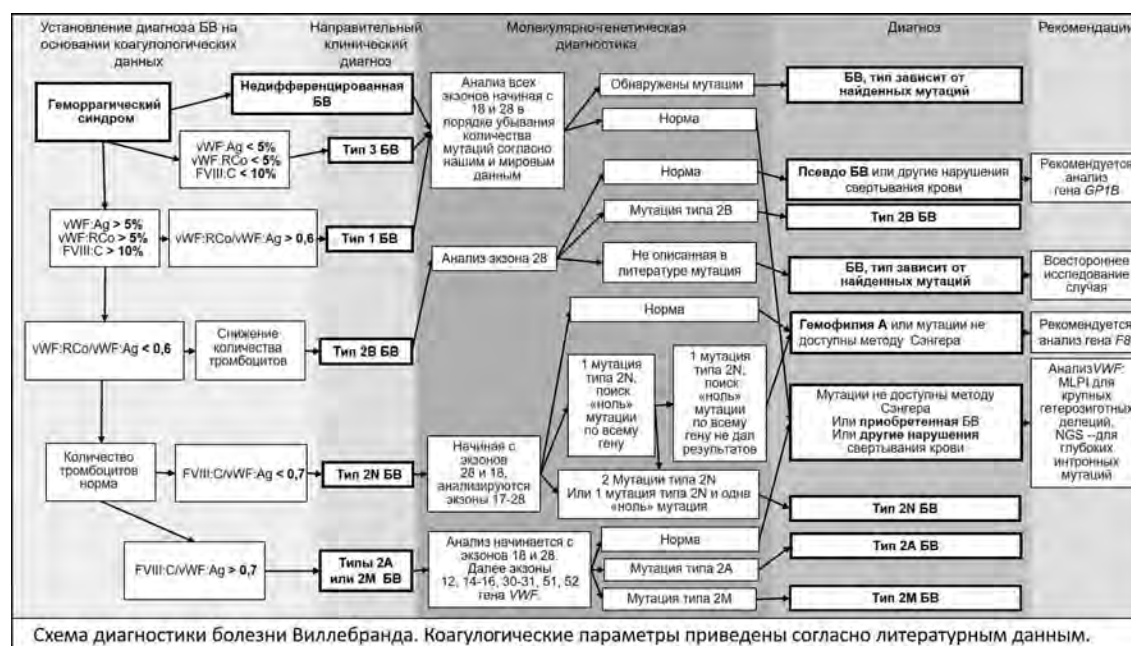


Рис.

Чулкова А. А., Кохно А. В., Двирных В. Н., Наумова И. Н., Обухова Т. Н., Северина Н. А., Треглазова С. А., Паровичникова Е. Н.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ С КОЛЬЦЕВЫМИ СИДЕРОБЛАСТАМИ, МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ/МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ С КОЛЬЦЕВЫМИ СИДЕРОБЛАСТАМИ И ТРОМБОЦИТОЗОМ: ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Миелодиспластический синдром с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС), миелодиспластический синдром/миелопролиферативное новообразование с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (МДС/МПН-КС-Т) характеризуются высокой частотой встречаемости цитогенетических аномалий и соматических мутаций. Диагностически значимой для этих заболеваний является ассоциированная с образованием кольцевых сидеробластов мутация в гене *SF3B1*, которая выявляется, согласно литературным данным, в 70–90% случаев миелодиспластического синдрома с кольцевыми сидеробластами и линейной дисплазией (МДС-КС-ЛД), 30–70% случаев миелодиспластического синдрома с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией (МДС-КС-МД) и 60–90% случаев МДС/МПН-КС-Т. В новой классификации ВОЗ 2022 МДС-КС переименован в МДС с низкими бластами и мутацией в гене *SF3B1*, МДС/МПН-КС-Т — в МДС/МПН с мутацией в гене *SF3B1* и тромбоцитозом. Подразумевается, что случаи с отсутствием данных о мутации

в гене *SF3B1* и наличием >15% КС должны классифицироваться как варианты заболеваний с мутацией в гене *SF3B1*.

Цель работы. Выявление цитогенетических особенностей и частоты встречаемости мутации гена *SF3B1* у пациентов с МДС-КС-ЛД, МДС-КС-МД и МДС/МПН-КС-Т.

Материалы и методы. В исследование включены 84 пациента с диагнозами (по ВОЗ 2017): МДС-КС-ЛД — 10, МДС-КС-МД — 62, МДС/МПН-КС-Т — 12. Возраст пациентов: 22–82 (Me-66) лет, соотношение по полу: мужчин — 42, женщин — 42. Оценивались данные стандартного цитогенетического и молекулярно-генетического исследований.

Результаты и обсуждение. Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) было выполнено 83 пациентам. При МДС-КС-ЛД ($n=10$) нормальный кариотип выявлен у 8 (80,0%) и 1–2 аномалии кариотипа — у 2 (20,0%) пациентов. При МДС-КС-МД ($n=61$)

Рисунок 1. Количество аномалий кариотипа в сравниваемых группах

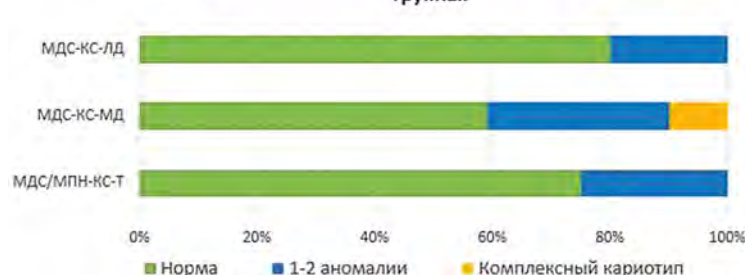


Рисунок 2. Встречаемость трисомии хромосомы 8 у пациентов с 1-2 цитогенетическими аномалиями



нормальный кариотип обнаружен у 36 (59,0%), 1–2 аномалии кариотипа — у 19 (31,2%), комплексный кариотип — у 6 (9,8%) пациентов. При МДС/МПН-КС-Т ($n=12$) нормальный кариотип выявлен у 9 (75,0%) и 1–2 аномалии кариотипа — у 3 (25,0%) пациентов (рис. 1). Отдельно проанализированы результаты СЦИ 24 пациентов с 1–2 цитогенетическими аномалиями. Трисомия хромосомы 8 определялась достоверно чаще при МДС/МПН-КС-Т по сравнению с другими группами ($p=0,02$) (рис. 2). Значимых различий по встречаемости других цитогенетических аномалий, в том числе -7/7q, выявлено не было. Мутация в гене *SF3B1* была исследована у 57 пациентов

и выявлена у 35 из них (61,0%); распределение по диагнозам было следующее: МДС-КС-ЛД — 5 (62,5%) из 8, МДС-КС-МД — 28 (60,9%) из 46, МДС/МПН-КС-Т — 2 (66,7%) из 3.

Заключение. По полученным данным трисомия хромосомы 8 определяли значимо чаще при МДС/МПН-КС-Т. В исследуемых группах мутации в гене *SF3B1* были выявлены с одинаковой частотой, в среднем, в 61% случаев, что, на наш взгляд, не позволяет классифицировать МДС-КС как МДС с низкими бластами и мутацией в гене *SF3B1*, а МДС/МПН-КС-Т как МДС/МПН с мутацией в гене *SF3B1* и тромбоцитозом без выполнения молекулярного анализа.

Шатилова А. А., Будаева И. Г., Матвиенко Ю. Д., Абасов Р. Х., Смирнов С. В., Ершова А. Е., Силонов С. А., Левчук К. А.,
Миролюбова Ю. В., Никулина Т. С., Ломана Е. Г., Алексеева Ю. А., Гиршова Л. Л.

ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ С МУТАЦИЯМИ ГЕНОВ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ: ХАРАКТЕРИСТИКА МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФИЛЯ И ПРОГНОЗ

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

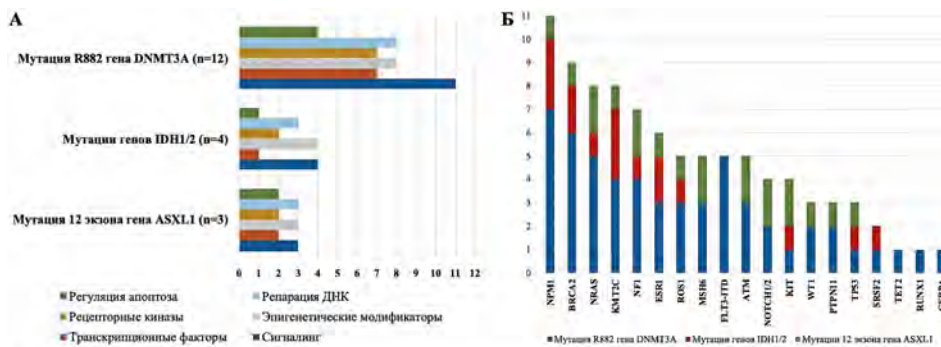


Рисунок 1 — Профиль сопутствующих мутаций у пациентов с мутированным статусом генов *IDH1/2*, *DNMT3A* и *ASXL1*: А — Функциональные категории генов, мутированных в группе пациентов с мутациями эпигенетических модификаторов; Б — Количество случаев выявления мутаций в отдельных, наиболее часто мутированных, генах.

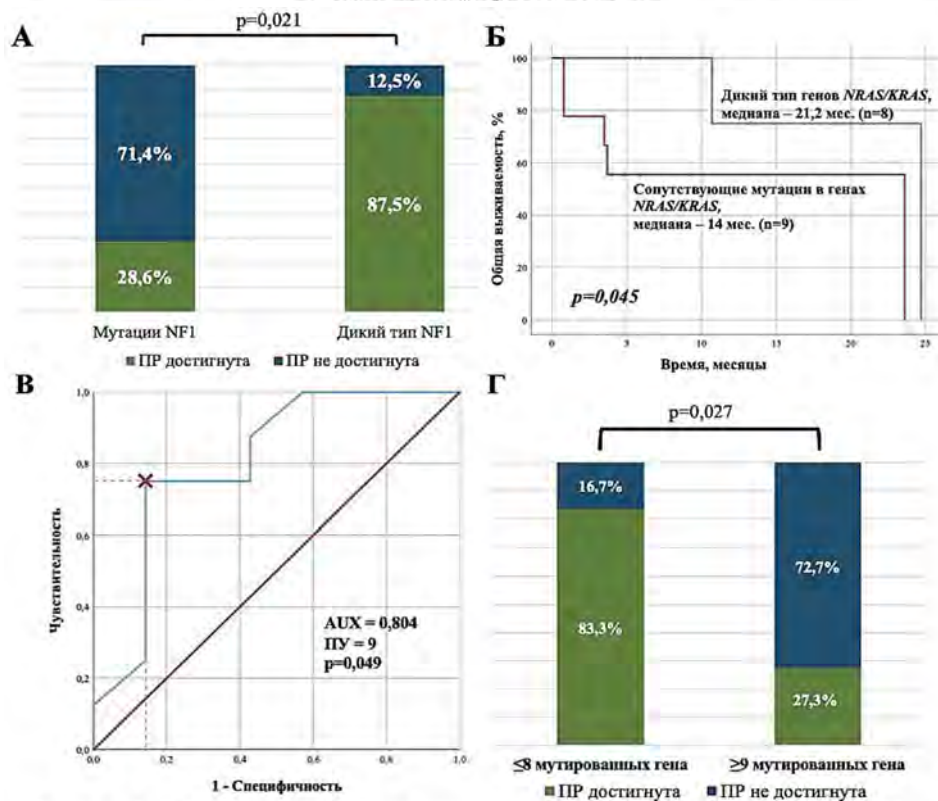


Рисунок 2 — Показатели прогноза пациентов в зависимости от результатов NGS-исследования: А — Достижение полной ремиссии у пациентов с мутациями гена *NF1* и с диким типом гена *NF1*; Б — Общая выживаемость пациентов с и без мутаций генов, кодирующих сигнальный путь RAS (*NRAS/KRAS*); В — ROC-анализ определения порогового уровня (ПУ) общего количества мутаций для прогнозирования недостижения полной ремиссии; Г — Достижение полной ремиссии у пациентов с разным общим количеством мутированных генов

Введение. Нарушение функционирования ключевых белков-эпигенетических модификаторов, в основе которого лежат соматические мутации соответствующих генов, является важнейшим механизмом лейкозогенеза. Высокая частота обнаружения данных мутаций при впервые выявленном остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) обуславливает актуальность их изучения в качестве потенциальных прогностических биомаркеров.

Цель работы. Оценить спектр сопутствующих генетических аномалий и показатели прогноза пациентов с впервые выявленным ОМЛ и мутированным статусом генов *DNMT3A*, *IDH1/2* и/или *ASXL1*.

Материалы и методы. В исследование включено 147 пациентов (74 мужчины и 73 женщины, медиана возраста — 51 год) с впервые диагностированным ОМЛ. С целью индукции ремиссии 131 пациенту была назначена химиотерапия стандартной («7+3» — 65,6%), высокой («FLAG+/-Ida» — 10,7%) или низкой (ГМА/МДЦ+/-венетоклакс — 23,7%) интенсивности. Оценка мутационного статуса генов *IDH1/2*, *DNMT3A* и *ASXL1* проводилась методами прямого секвенирования по Сэнгеру и цифровой капельной ПЦР. Таргетное секвенирование нового поколения (NGS, панель из 133 генов) было выполнено 18 пациентам с мутированным статусом генов эпигенетической регуляции.

Результаты и обсуждение. Частота обнаружения мутации R882 гена *DNMT3A* составила 17,7%, мутаций генов *IDH1/2* — 16,3%, 12 экзона гена *ASXL1* — 9,6%. Мутации генов *IDH1/2* часто сочетались с мутацией R882 гена *DNMT3A* (30,8% vs. 12,4%, $p=0,02$). Ассоциация исследуемых мутаций с данными стандартного кариотипирования и мутациями гена *NPM1* представлена в табл. По данным NGS однонуклеотидные замены чаще затрагивали гены, вовлеченные в регуляцию различных сигнальных путей (20,3%), репарацию ДНК (18%) и кодирующие рецепторные киназы (15,6%) (рис. 1). В случаях обнаружения мутаций генов *NRAS/KRAS* отмечалось ухудшение показателей ОБ (медиана 14 мес. vs. 21,2 мес., $p=0,045$), гена *NF1* — снижение частоты достижения полной ремиссии (ПР) (40% vs. 87,5%, $p=0,021$). При общем количестве мутированных генов 9 и более пациенты реже достигали ПР (рис. 2). Негативное прогностическое значение мутации R882 гена *DNMT3A* проявлялось среди пациентов с нормальным кариотипом (ОБ 11,3 мес. vs. 24,1 мес., $p=0,048$), мутированным вариантом гена *NPM1* (развитие раннего (6 мес.) рецидива (РР) 50% vs. 7,7%, $p=0,028$; ОБ 10,7 мес. vs. 24,1 мес., $p=0,006$; БРП 5,5 мес. vs. 14,8 мес., $p=0,03$; КЧР 83,3% vs. 55%,

$p=0,045$), мутацией FLT3-ITD (КЧР 100%vs.60,8%, $p=0,036$; РР 100%vs.29,4%, $p=0,022$). Пациенты с тройным мутационным статусом (FLT3-ITD+DNMT3A+NPM1+) имели худший прогноз, чем пациенты с мутациями FLT3-ITD и гена NPM1: ОВ 10,7 мес. vs. 20,1 мес., $p=0,049$, БРВ — 5,3 мес. vs. 19,9 мес., $p=0,04$; КЧР — 100% vs. 50%, $p=0,037$; РР — 100% vs. 25%, $p=0,048$ (рис. 3). В группе пациентов благоприятного генетического риска наблюдалось ухудшение прогноза при выявлении мутаций гена ASXL1 (ОВ 3,5 мес. vs. 30,7 мес., $p=0,034$; РР 50% vs. 94,7%, $p=0,01$).

Заключение. Мутации генов DNMT3A и ASXL1 являются негативными прогностическими факторами в определенных когортах пациентов с впервые выявленным ОМЛ. Крайне важным в дебюте заболевания является комплексный анализ молекулярного профиля, выявление прогностически

значимых комбинаций и подсчет общего количества мутированных генов.

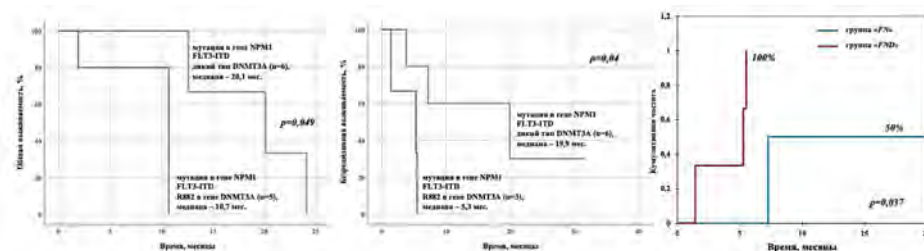


Рисунок 3 – ОВ, БРВ и КЧР пациентов с мутированным статусом гена NPM1 и сопутствующей мутацией FLT3-ITD в зависимости от обнаружения мутации R882 в гене DNMT3A (все варианты лечения)

Примечание: группа «FND» – мутация R882 гена DNMT3A + мутации гена NPM1 + FLT3-ITD; группа «FN» – мутации гена NPM1 + FLT3-ITD, диккий тип гена DNMT3A

Таблица.

Характеристика	IDH1/2 ДТ	IDH1/2 М	p	DNMT3A ДТ	DNMT3A R882	p	ASXL1 ДТ	ASXL1 М	p
Частота детекции в различных группах генетического риска (ELN-2022)									
Благоприятная, % (n)	70 (21/30)	30 (9/30)	0,029	73,3 (22/30)	26,7 (8/30)	0,308	83,3 (25/30)	16,7 (5/30)	0,286
Промежуточная и неблагоприятная, % (n)	87,2 (82/94)	12,8 (12/94)		81,9 (77/94)	18,1 (17/94)		90,4 (85/94)	9,6 (9/94)	
Мутационный статус гена NPM1									
Мутации, % (n)	68,7 (22/32)	31,3 (10/32)	0,015	59,4 (19/32)	40,6 (13/32)	0,002	87,5 (28/32)	12,5 (4/32)	0,749
Дикий тип гена, % (n)	88,3 (68/77)	11,7 (9/77)		87 (67/77)	13 (10/77)		89,5 (69/77)	10,4 (8/77)	
Данные цитогенетических исследований									
Нормальный кариотип, % (n)	73,2 (41/56)	26,8 (15/56)	0,009	73,2 (41/56)	26,8 (15/56)	0,217	94,6 (53/56)	5,4 (3/56)	0,156
Патологический кариотип, % (n)	92,5 (49/53)	7,5 (4/53)		83 (44/53)	17 (9/53)		86,8 (46/53)	13,2 (7/53)	
t(8;21) [q22;q22], % (n)	100 (11/11)	0 (0/11)	0,1	90,9 (10/11)	9,1 (1/11)	0,251	7,5 (7/94)	36,4 (4/11)	0,004

Шутов С. А., Данишян К. И., Зозуля Н. И., Новиков В. А., Сальников В. Э., Махиня В. А., Лихачева Е. А.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ОЧАГОВ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Болезнь Виллебранда (БВ) — наиболее распространенная наследственная коагулопатия, обусловленная снижением количества или нарушением функции фактора Виллебранда (vWF), страдает около 1% общей популяции. Гастроинтестинальная ангиодисплазия — одиночные или множественные сосудистые аномалии пищеварительного тракта, которые не связаны с аналогичными поражениями в других органах. При БВ гастроинтестинальная ангиодисплазия встречается преимущественно при 2 и 3 типе и является наиболее значимой причиной желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). Патогенетический механизм заключается в усилении васкуляризации и ангиогенеза в ответ на истощение высокомолекулярных мультемеров vWF. Кровотечение из слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является одним из наиболее тяжелых геморрагических проявлений БВ, поскольку приводит к жизнеугрожающему состоянию и длительному лечению в отделении интенсивной терапии. Сочетание БВ и ангиодисплазии представляет собой сложную проблему лечения, поскольку взаимно утяжеляют клинические проявления заболевания.

Цель работы. Показать возможность эффективного и безопасного использования препарата бевацизумаб для достижения длительного устойчивого гемостаза из очагов гастроинтестинальной дисплазии при болезни Виллебранда.

Материалы и методы. Представлен опыт лечения пациентки Х., 53 лет. Диагноз: болезнь Виллебранда, III тип, рецидивирующее кровотечение из очагов гастроинтестинальной дисплазии ЖКТ, хроническая постгеморрагическая анемия. С целью купирования ЖКК был проведен курс терапии препаратом бевацизумаб. Бевацизумаб

(Avastin, «Genentech, Inc.») является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, которое связывает все изоформы VEGF-A. Селективно связываясь с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов, нейтрализует его, ингибирует его связывание с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации. Было выполнено 6 введений препаратов, разовая доза составила 400 мг, интервал между введениями — 2 недели.

Результаты и обсуждение. В нашем клиническом наблюдении была доказана связь рецидивирующих ЖКК у пациентки, страдающей БВ, с гастроинтестинальной ангиодисплазией. В соответствии с анализом мирового опыта была выбрана соответствующий режим введения данного препарата. За время наблюдения, которое составило 12 месяцев, у нашей больной не было зафиксировано ни одного случая ЖКК, не было ни одного введения гемостатического препарата, полностью регрессировали клинические и лабораторные проявления постгеморрагической анемии. Тромботических осложнений зафиксировано не было.

Заключение. Наличие сосудистых дисплазий слизистой оболочки ЖКТ у пациентов, страдающих БВ, обусловлено потерей высокомолекулярных мультемеров vWF. Заместительная гемостатическая терапия в сочетании с эндоскопическими манипуляциями не позволяет достигнуть устойчивого и долгосрочного гемостаза. В ряде случаев рецидивирующего ЖКК выполняют хирургическое вмешательство, которое, однако, не может радикально решить проблему ЖКК. Одним из возможных вариантов лечения ангиодисплазии и профилактики ЖКК у пациентов с БВ является применение антиангиогенных препаратов.

Шухов О. А.¹, Виноградова О. Ю.², Челышева Е. Ю.¹, Быкова А. В.¹, Немченко И. С.¹, Лазарева О. В.¹, Туркина А. Г.¹

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА: 20-ЛЕТНИЙ АНАЛИЗ ПРОГРАММЫ «GIPAP» В РОССИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. В России в рамках программы GIPAP в период с 2001 по 2007 год в «НМИЦ гематологии» терапия иматинибом (ИМ) была инициирована 235 пациентам в хронической фазе (ХФ) хронического миелолейкоза (ХМЛ). Актуален анализ отдаленных результатов выживаемости и эффектов терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК).

Цель работы. Изучить отдаленные результаты терапии пациентов с ХМЛ, начинавших терапию ИМ в период с 2001 по 2007 год.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов терапии 235 больных ХМЛ в ХФ на момент начала терапии иматинибом, получавших ИМ в рамках программы GIPAP в период с 2001 по 2007 год в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Производилась оценка общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без смены терапии иматинибом, одно — (ОФА) и многофакторный анализ (МФА) ОВ. Рассчитана кумулятивная частота достижения ответов, проведен анализ факторов, влияющих на достижение ответов, вероятность смерти от сопутствующих заболеваний и смерти от ХМЛ.

Результаты и обсуждение. Медиана (Ме) наблюдения составила 17,3 года. Умерли 70 (30%) пациентов, медиана времени до смерти от начала терапии 7,8 лет. Общая 10-летняя, 15-летняя и 20-летняя выживаемость составила 82, 74 и 62%. Причиной смерти в 43 случаях (61%) явилось прогрессирование ХМЛ и смерть вне ремиссии по неуточненной причине, 27 (39%) больных умерли от причин, не связанных с ХМЛ. При ОФА значимое влияние на ОВ оказывал возраст пациента, длительность заболевания до начала ИМ и группы риска Sokal и ELTS. МФА показал значение для ОВ возраста, длительности ХМЛ до ИМ и группы риска ELTS. Среди пациентов, умерших

от прогрессирования ХМЛ, доля больных, не достигших ПЦО, составила 83% (35/42), а среди больных, умерших от сопутствующих заболеваний, только 11% ($p < 0,0001$). Ме времени терапии ИМ составила 11,4 года. Умерли в процессе терапии ИМ 40 человек, живы и продолжают ИМ 103 пациента, 92 пациента получали как минимум один ИТК второго поколения (ИТК2), из которых продолжают лечение ИТК 62 человека. Ме времени терапии ИТК2 составила 7,8 лет. Общая 15-летняя выживаемость после переключения на ИТК2 составила 59%. На терапии ИМ за весь период наблюдения ПЦО был достигнут у 171 больного (73%), еще 18 больных (8%) достигли ПЦО впервые уже после переключения на ИТК2. Большой и глубокий молекулярный ответ были достигнуты на ИМ у 129 (56%) и 124 (53%) больных, на ИТК2 впервые достигнуты у 38 (16%) и 33 (14%) пациентов соответственно. МФА показал независимое значение только длительности ХМЛ до ИМ для достижения молекулярных ответов на терапии ИТК.

Заключение. Спустя 20 лет наблюдения за больными на терапии ИТК мы не можем до сих пор утверждать, что выживаемость при ХМЛ сопоставима с выживаемостью условно здоровой популяции. Долгосрочный период наблюдения подтверждает тот факт, что редукция опухоли как минимум до уровня ПЦО является наиболее значимым суррогатным маркером, ассоциированным со снижением риска смерти от ХМЛ. Своевременная диагностика заболевания, быстрое начало таргетной терапии и максимально быстрая индукция цитогенетического и молекулярного ответов является очень значимым фактором снижения рисков резистентного течения и прогрессирования ХМЛ.

Щемелева Е. Ю., Саломашкина В. В., Селиванова Д. С., Меликян А. Л., Сурин В. Л.

СПЕКТР МУТАЦИЙ ГЕНА *HBB* АРМЯНСКОЙ СУБПОПУЛЯЦИИ МОСКВЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Бета-талассемия — моногенное наследственное ауто-сомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежат нарушения гена бета-глобина (*HBB*). Страны с высоким распространением талассемии (Средиземноморья, Ближнего Востока, Южной и Юго-Восточной Азии и Африки) образуют так называемый талассемический пояс. Для большинства таких стран опубликованы спектры мутаций, вызывающих бета-талассемию. Эти спектры резко различаются даже между соседними странами и характеризуются небольшим числом ярко выраженных мажорных мутаций. Напротив, страны, где талассемия является редким заболеванием, часто не исследуются и характеризуются широким спектром мутаций, распространенных с низкой частотой. Изучение спектров мутаций гена *HBB* для отдельных стран позволяет не только корректировать генетическую диагностику пациентов с гемоглобинопатиями в этих странах, но и проследить историю возникновения и распространения талассемических мутаций, что важно для исследования эпидемиологии талассемии. Однако до сих пор существуют страны, эндемичные по талассемии, для которых не известен спектр бетаталассемических мутаций. Мигранты из этих стран обращаются за генетической диагностикой по поводу бета-талассемии в том числе и за пределами страны происхождения, таким образом, данные, накопленные в медицинских центрах мегаполисов, связанных миграционными потоками с этими странами, могут дать представление о характерном для них спектре мутаций гена *HBB*. Армения — одна из немногих стран Западной Азии, где спектр мутаций гена *HBB* до сих пор не изучен. Москва — это крупный мегаполис, который находится далеко от Западной

Азии. За счет активной миграции из Армении значительное число пациентов с армянскими корнями обращаются за генетической диагностикой в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Цель работы. Целью настоящей работы было описать спектр мутаций в гене *HBB* среди иммигрантов из Армении, проживающих в Москве.

Материалы и методы. Мы проанализировали мутации в гене *HBB* методом секвенирования по Сэнгеру для 112 неродственных пациентов армянского происхождения, обратившихся в наш Центр для генетической диагностики бета-талассемии.

Результаты и обсуждение. Мы выявили 11 различных мутаций у 112 гетерозиготных носителей бетаталассемии. Три мажорные мутации CD 8 [-AA] 48,2%, CD 15 [TGG>TGA] 20%, IVSII +1 [G>A] 20% в сумме составили 84% выявленных нарушений. Для остальных девяти мутаций характерны значительно меньшие частоты встречаемости: IVSI +6 [T>C] 3,6%, IVSI +5 [G>C] 2,7%, -30 [T>A] 1,8%, CAP +20 [C>T] IVSII +745 [C>G] 1,8%, IVSI +110 [G>A] 1,8, IVSII +654 [C>T] 1,8, CD 44 [-C] 0,9%, CD 5 [-CT] 0,9%, IVSI +1 [G>A] 0,9%.

Заключение. Наиболее распространенные в армянской популяции мутации CD 8 [-AA] и IVSII +1 [G>A] являются мажорными для всех стран кавказского региона. Еще одна распространенная мутация CD15 [TGG>TGA] характерна для стран Восточной и Юго-Восточной Азии. Спектр мутаций гена *HBB* иммигрантов из Армении в Москве несет черты, характерные для стран с высоким распространением талассемии, и значительно отличается от спектра, описанного для общей популяции Москвы.

Щербакова А. А., Накастоев И. М., Королева О. М., Омарова Ф. А., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Гапонова Т. В.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИЗБИРАТЕЛЬНОЙ ПЛАЗМОСОРБЦИИ ИЗОГЕМАГГЛЮТИНИНОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАРЦИАЛЬНОЙ КРАСНОКЛЕТОЧНОЙ АПЛАЗИИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) — синдром нормоцитарной, нормохромной анемии с тяжелой ретикулоцитопенией, выраженным снижением или отсутствием количества эритрокариот в костном мозге без его общей гипоплазии. АВО-несовместимая алло-ТГСК может приводить к образованию изогемагглютининов, направленных против антигенов эритроцитов донора, экспрессируемых на предшественниках эритроцитов, частота ПККА составляет 29%. Для лечения ПККА используется несколько терапевтических вариантов, включая плазмасорбцию, эритропоэтин, ритуксимаб, бортезомиб, плазмообмен, трансфузии донорских лимфоцитов, мезенхимальных стволовых клеток, высокие дозы стероидов.

Цель работы. Представление результатов эффективности использования избирательной плазмасорбции изогемагглютининов в лечении парциальной красноклеточной аплазии после аллогенной трансплантации костного мозга.

Материалы и методы. В отделении забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и (или) гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии выполнено 90 процедур плазмасорбции у 7 пациентов после алло-ТГСК с диагнозами: ОМЛ ($n=4$), МДС ($n=2$), АА ($n=1$). Выполнена алло-ТГСК от родственного НЛА-идентичного донора 4 пациентам, алло-ТГСК от неродственного НЛА-идентичного донора выполнена 3 пациентам. У 5 пациентов в результате плазмасорбции были удалены анти-А антитела, у 2 пациентов — анти-В. Процедуры проводили на сепараторе Spectra Optia, с использованием системы Apheresis system №10220, по программе вспомогательного аппарата для обработки плазмы

(ВАОП) из периферической крови. Каждому пациенту было проведено от 1 до 25 процедур (медиана 7), во время каждой из которых было обработано не менее 1 объема циркулирующей плазмы (ОЦП), за 120–240 минут, в среднем 150 минут. Процедура плазмасорбции проводилась с использованием колонки АВО для селективной плазмасорбции антител и плазмосепаратора. В результате центрифугирования под действием центробежной силы происходило разделение плазмы и клеток крови. Плазма пациента протекала через колонку, где происходила сорбция антител. Скорость потока плазмы через колонку составляла 15–40 мл/мин. Во время процедуры из плазмы удалялись анти-А (анти-В) антитела, затем плазма соединялась с клетками крови и возвращалась пациенту.

Результаты и обсуждение. До проведения процедур плазмасорбции у 100% пациентов ($n=7$) выявлялись изогемагглютинины в титре от 1:2 до 1:32, в результате лечения перестали выявляться анти-А/анти-В антитела после 1–18 процедур (медиана 7). У 57% пациентов ($n=4$) после проведения процедур были выявлены: ретикулоцитоз, появились эритроциты донорского фенотипа, отмечалось повышение гемоглобина. У 43% пациентов ($n=3$) с отсутствием эффекта от плазмасорбции позднее была выявлена гипофункция трансплантата ($n=1$), персистенция парвовируса В19 ($n=1$), констатирован экстрамедуллярный рецидив ОМЛ после алло-ТГСК ($n=1$). Все 100% пациентов живы на +2 года после алло-ТГСК, признаков ПККА нет.

Заключение. Избирательная плазмасорбция является эффективным методом терапии ПККА после алло-ТГСК, если исключены другие причины развития этого синдрома.

Щецова О. О., Королева Д. А., Габеева Н. Г., Смольянинова А. К., Татарникова С. А., Беляева А. В., Бадмажапова Д. С., Цветаева Н. В., Ковригина А. М., Гальцева И. В., Горячева С. Р., Бидерман Б. В., Никулина Е. Е., Судариков А. Б., Обухова Т. Н., Звонков Е. Е.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ БОЛЬНОЙ ИНТРАВАСКУЛЯРНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМой

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома (ИВККЛ) — редкий вариант Вкрупноклеточной лимфомы, с крайне гетерогенной клинической симптоматикой. Течение заболевания агрессивное, характеризуется наличием В-симптомов, повышением активности ЛДГ, цитопенией. Среди наиболее частых локализаций ИВККЛ выделяют ЦНС и кожу, однако, проявления, как правило, неспецифичны, что затрудняет установление диагноза. Учитывая разнообразие симптомов, неопределенную клиническую картину и сложность получения биопсийного материала нередко диагноз устанавливается лишь на аутопсии. Тактика терапии при ИВККЛ не разработана. При применении стандартных программ химиотерапии (ХТ) медиана БПВ составляет до 12 мес. Согласно современной классификации ИВККЛ относят к МСД подтипу, где была показана эффективность таргетной терапии ингибиторами БТК и иммуномодуляторами.

Цель работы. Представить собственный опыт лечения больной ИВККЛ комбинацией таргетных препаратов с ХТ.

Материалы и методы. Пациентка Л., 57 лет, была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦГ» в мае 2023 года. В течение 6 месяцев до госпитализации наблюдалась фебрильная лихорадка неясного генеза. По результатам комплексного обследования инфекционная этиология была исключена. С февраля 2023 года было отмечено появление макулопапулезных высыпаний на коже груди, что было расценено как проявление аллергической реакции. В связи с развитием цитопении в апреле 2023 года пациентка была направлена на обследование в ФГБУ «НМИЦГ». По данным трепанобиопсии костного мозга патологии выявлено не было и тогда впервые была выполнена биопсия кожи. По данным гистологического и ИГХ исследований биоптата

кожи: в просвете и в стенке сосудов отмечались скопления крупных лимфоидных клеток с экспрессией CD20+, MUM.1+, Ki-67 70–80%. Таким образом, был верифицирован диагноз ИВККЛ, кожный вариант. На момент госпитализации сохранялась лихорадка до 40°C, в лабораторных данных отмечалось усугубление цитопении — анемия (50 г/л), тромбоцитопения (30×10⁹/л), повышение активности ЛДГ до 576 Ед/л. Статус по шкале ECOG — 3 балла. В СЦИ биоптата опухоли хромосомные aberrации выявлены не были. По результатам молекулярногенетических исследований мутаций в генах MYD88 и TP53 не были обнаружены. Данных за поражение ЦНС (МРТ головного мозга, ИФТ и молекулярно-генетическое исследование ликвора) получено не было.

Результаты и обсуждение. В мае 2023 года был проведен 1 курс ХТ по протоколу R-mNHL-BFM-90 с интеграцией леналидомида и ибрутиниба с достижением полного регресса всех клинических симптомов. Учитывая выраженную положительную динамику и сохраняющуюся цитопению, последующая терапия проводилась по схеме RCHOP № 3 с леналидомидом и ибрутинибом. В связи с длительной тромбоцитопенией было проведено дообследование и выявлен высокий титр антитромбоцитарных антител. Таким образом, была диагностирована вторичная иммунная тромбоцитопения, в связи с чем, параллельно с курсами ХТ была проведена терапия L-тромбопагом. После 4 курсов ХТ была достигнута ПР ИВККЛ и восстановление нормального количества тромбоцитов.

Заключение. Первый опыт применения интенсивной ХТ с комбинацией ибрутиниба и леналидомида продемонстрировал высокую эффективность терапии ИВККЛ.

Яковлева Ю. С., Маркелов В. В., Цвирко К. С., Власова Ю. Ю., Бабенко Е. В., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Морозова Е. В., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С БЛАСТНЫМ КРИЗОМ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Введение. Результаты терапии пациентов с бластным кризом (БК) хронического миелолейкоза (ХМЛ) остаются крайне неблагоприятными в эру ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) с медианой общей выживаемости (ОВ) не более 12 месяцев. Биологические характеристики заболевания влияют на прогноз данной группы пациентов. Согласно данным литературы, миелоидный БК встречается в 70–80% и характеризуется худшим прогнозом с 5-летней ОВ 15% по сравнению с 5-летней ОВ 30% при лимфоидном БК. Дополнительные хромосомные аномалии (ДХА) неоднородно распределены среди БК с разной линейной направленностью. При миелоидном БК чаще встречаются трисомия 8-й хромосомы, повреждение локуса 3q26.2, изохромосома (17q) и трисомия 19-й хромосомы. При лимфоидном БК моносомия 7-й хромосомы. При этом дополнительная Рh-хромосома и трисомия 21-й хромосомы одинаково часто наблюдаются при обоих вариантах БК.

Цель работы. Оценить клинико-морфологические, цитогенетические, молекулярные характеристики и прогноз у пациентов с БК ХМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективную когорту включены 102 пациента (74% мужчин и 26% женщин) с БК ХМЛ, консультированных в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2006 по 2023 годы. Медиана возраста на момент установления диагноза ХМЛ составила 39 лет (18–71). У 84 (82%) пациентов заболевание дебютировало с хронической фазы (ХФ) или фазы акселерации (ФА), у 18 (18%) пациентов развился БК *de novo*.

Результаты и обсуждение. Миелоидный БК наблюдался у 81 (79%) пациента, лимфоидный — у 14 (14%), БК со смешанным иммунофенотипом — у 2 (2%), у 5 (5%) пациентов имелось изолированное экстрамедуллярное поражение. ДХА встречались у 43 и 31% пациентов с миелоидным и лимфоидным БК соответственно. При миелоидном БК наиболее часто наблюдалась трисомия хромосомы 8 (11%), повреждения локуса 3q26.2 (9%). При лимфоидном БК — моносомия 7-й (15%) и 11-й хромосомы (15%). Установлено, что во всех случаях лимфоидного БК с ДХА был комплексный кариотип ($n=4$). Мутация T3151 была наиболее часто встречающейся мутацией (24%) с одинаковым распределением среди пациентов с миелоидным и лимфоидным БК (28 и 25% соответственно, $p=0,84$). Медиана ОВ от первого БК во всей когорте пациентов составила 10,2 месяцев (95%ДИ, 7,9–13,9) (рис. 1А). При этом не было получено статистически значимых различий ОВ у пациентов с миелоидным и лимфоидным БК (медиана ОВ 10 и 13 месяцев, соответственно, $p=0,67$) (рис. 1Б). Худший прогноз был у пациентов с повреждением локуса 3q26.2 и/или комплексным кариотипом по сравнению со всеми остальными пациентами (медиана ОВ 8 и 11 месяцев, соответственно, $p=0,005$) (рис. 1В).

Заключение. Прогноз пациентов с БК ХМЛ остается крайне неудовлетворительным с медианой ОВ менее 1 года. В отличие от литературных данных с лучшими результатами терапии пациентов с лимфоидным БК, по нашим данным пациенты с миелоидным и лимфоидным БК характеризуются одинаково плохим прогнозом. Учитывая агрессивное течение заболевания, несмотря на проведение активной терапии, необходимо раннее направление пациентов на консультацию в трансплантационные центры.

Рис. 1А. Общая выживаемость у пациентов с ХМЛ БК ($n=102$)

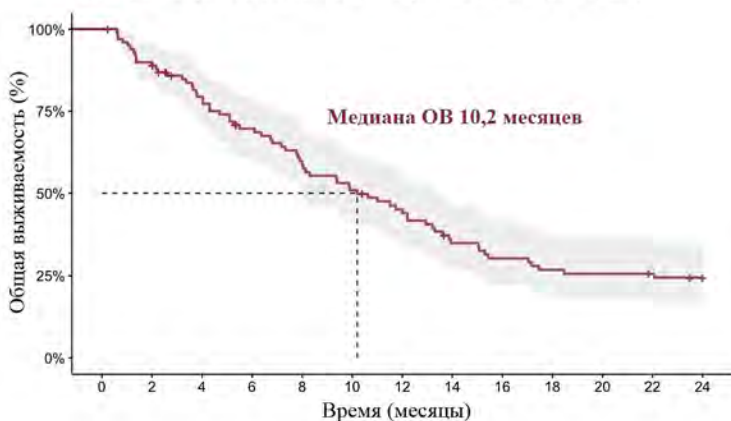


Рис. 1Б. Общая выживаемость у пациентов с ХМЛ БК в зависимости от иммунофенотипического варианта ($n=94$)

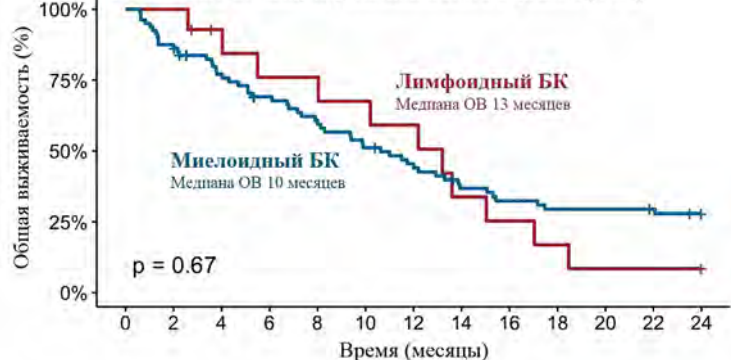
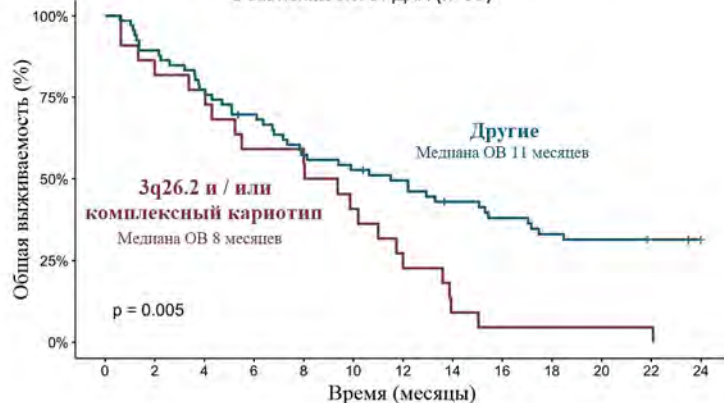


Рис. 1В. Общая выживаемость у пациентов с ХМЛ БК в зависимости от ДХА ($n=95$)



Якутик И. А., Рисинская Н. В., Никулина Е. Е., Соловьева М. В., Соловьев М. В., Бидерман Б. В., Менделеева Л. П., Сударикив А. Б.

НОВЫЕ МУТАЦИИ В ГЕНАХ *KRAS* И *NRAS* У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Множественная миелома (ММ) является генетически сложным заболеванием, характеризующимся широким спектром генетических aberrаций. Согласно современным данным (COSMIC database) мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, и *BRAF*, относящихся к p44/42 митоген-активируемому протеинкиназному сигнальному каскаду, выявляются у 16, 19 и 5% больных ММ соответственно. Причем

подавляющее большинство патогенных мутаций генов *KRAS* и *NRAS* затрагивают 12, 13 и 61-й кодоны.

Цель работы. Исследование мутационного ландшафта генов *KRAS* и *NRAS* для поиска новых терапевтических мишеней и прогностических маркеров у больных множественной миеломой.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на геномной ДНК, выделенной из отсортированных CD138⁺ клеток костного мозга, биоптатов плазмочитом различной локализации и плазмы крови 83 пациентов с диагнозом ММ. Поиск мутаций во 2-м и 3-м экзонах генов *KRAS* и *NRAS* осуществлялся при помощи высокопроизводительного секвенирования, с последующим подтверждением находок методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Характеристика выявленных мутаций осуществлялась при помощи баз данных COSMIC, Ensembl genome browser и NCBI ClinVar.

Результаты и обсуждение. Мутации в гене *KRAS* были выявлены у 15 (18%) пациентов. Мутации в гене *NRAS* были выявлены у 15 (18%) пациентов. Большая часть обнаруженных мутаций, как в гене *KRAS*, так и в гене *NRAS* затрагивали 12, 13 и 61-й кодоны. Однако в значительной части случаев (5(6%)) мутации в данных генах затрагивали «неклассические» локусы, причем все они ранее не описаны при ММ, а некоторые и вовсе не аннотированы ни в одной базе данных. У одного пациента выявлена мутация A59G гена *KRAS* в образце отсортированных CD138⁺ клеток костного мозга, еще у одного пациента выявлена мутация L19F гена *KRAS* в образце из аналогичного материала. Причем первая мутация в базах данных фигурирует без указания

патогенности, а вторая отмечена как патогенная и выявлялась при ангиосаркоме и окулоэктодермальном синдроме. У троих пациентов в свободной ДНК плазмы крови выявлены мутации, приводящие к аминокислотным заменам L95P в гене *NRAS*, V29A в гене *KRAS* и делеция с.286 delT, ни одну из которых не удалось охарактеризовать с использованием примененных нами баз данных. Все вышеперечисленные мутации были представлены в виде гетерозиготных вариантов, за исключением *KRAS* V29A, для которого доля мутантного аллеля (VAF) составила 93%.

Закключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что спектр мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* при ММ не ограничивается каноническими «горячими точками», а имеет крайне разнообразный характер. Выявляемые мутации, в перспективе, могут иметь как прогностическое значение, так и использоваться в качестве маркеров для мониторинга. Тот факт, что данные мутации выявляются в циркулирующей ДНК плазмы крови, вместе с литературными данными об информативности жидкой биопсии позволяет рассматривать данный материал в качестве перспективного инструмента для диагностики генетических aberrаций при онкогематологических заболеваниях, протекающих без диффузного поражения костного мозга.

Яструбинская О. И., Дмитриева О. С., Андреев Н. В., Зозуля Н. И.

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ С АКУШЕРСКИМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Антифосфолипидный синдром (АФС) рассматривается как уникальная модель аутоиммунной тромботической васкулопатии. К числу характерных его проявлений относится акушерская патология, частота которой может достигать 80%. Акушерский АФС — это аутоиммунное заболевание с синтезом аутоантител, приводящее к нарушению функции плаценты вследствие эндотелиальной дисфункции, ишемии и плацентарных микротромбозов, что приводит к развитию акушерских осложнений (преэклампсии, HELLP-синдрома, отслойки плаценты и др.).

Цель работы. Представить тактику ведения беременности пациентки с акушерским антифосфолипидным синдромом.

Материалы и методы. Пациентка Ш., 1987 г. р., с отягощенным акушерским анамнезом: 1 неразвивающаяся беременность малого срока, 1 внематочная беременность, 1 биохимическая в результате протокола ВРТ с 4-кратным повышением Д-димера через 3 дня после трансвагинальной пункции фолликулов. При неоднократном обследовании выявлены циркулирующие антифосфолипидные антитела в высоком титре, волчаночный антикоагулянт. Диагностирован антифосфолипидный синдром. Проводится постоянная терапия гидроксихлорохином, препаратами ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сут и метипреднизолоном в дозе 4 мг/сут. В анамнезе мигренозные головные боли и гипотиреоз субклинического течения.

Результаты и обсуждение. В результате повторного протокола ЭКО наступила 4-я беременность. С момента подтверждения

беременности дополнительно начата терапия низкомолекулярным гепарином (эноксапарин натрия по 100 ЕД/кг массы тела 2 раза сутки). В сроках 2–13, 25–26, 34–35 недель беременности проведена терапия внутривенным иммуноглобулином (5%-50,0 №3 в каждом курсе). Продолжена терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты и метилпреднизолоном в прежних дозах. Течение беременности на фоне данной терапии без осложнений. К 35–36-й неделе беременности при ультразвуковом исследовании задержки внутриутробного развития и патологии плода не выявлено, данных за преждевременное старение плаценты нет. При доплерометрии показатели маточно-плацентарного и плодоплацентарного кровотока в пределах гестационной нормы. Показатели коагулограммы в пределах референсных значений. Подобная тактика использована при ведении беременности у 45 пациенток с акушерским АФС (средний возраст 33,2±7,1 года, среднее количество предшествующих неудачных беременностей 2,9±1,7). 93% (42/45) беременностей — с успешным родоразрешением. В послеродовом периоде проводилась антикоагулянтная профилактика длительно — не менее 6 недель. Тромботических осложнений не отмечалось.

Закключение. В программу ведения беременных с акушерским антифосфолипидным синдромом оправдано включение комбинированной терапии антикоагулянтами, антиагрегантами, внутривенными иммуноглобулинами и глюкокортикостероидами в низких дозах. Показано проведение антикоагулянтной профилактики на протяжении 6 недель после родов.

ТЕЗИСЫ VII КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ И IV КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

Абакумова А. В., Соловьев М. В., Тихомиров Д. С., Арутюнян Н. К., Крайзман А.А., Иругова Э. З., Мамаева Е. А., Старцев А. А., Туполева Т. А., Менделеева Л. П.

ВИРУСНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТГСК) является «золотым стандартом» терапии множественной миеломы (ММ). Ранний посттрансплантационный период характеризуется развитием миелотоксического агранулоцитоза и высоким риском развития инфекционных осложнений (ИО), в частности вирусных инфекций.

Цель работы. Определить частоту вирусных осложнений и спектр возбудителей у больных ММ после ауто-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 240 больных ММ (115 — мужчины, 125 — женщины) в возрасте от 19 до 69 лет (медиана 53 года), которым в период с 2019 по 2022 год выполнена ауто-ТГСК. Диагноз ММ устанавливали на основании критериев IMWG 2014г. Стадия заболевания по Durie-Salmon у 214 пациентов была расценена как III, у 9 — II и у 17 — I стадия. Миеломная нефропатия в дебюте болезни была отмечена у 50 (21%) больных, из них в 10 (20%) случаях требовалось проведение программного гемодиализа. До проведения ауто-ТГСК 72 пациента достигли ПР, 101 — ОХЧР, 56 — ЧР, стабилизацию — 4, у 7 пациентов выявлена прогрессия заболевания. На этапе мобилизации СКК заготовлено $(1,91-23,15) \times 10^6$ CD34⁺ клеток/кг. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось по программе MEL140-200. Медиана длительности агранулоцитоза составила 10 (4–97) дней. При развитии инфекционного эпизода методом ПЦР исследовали кровь, кал, мочу, слюну и бронхоальвеолярную лаважную жидкость (БАЛ) на наличие CMV, HHV 6 и EBV. При выявлении мукозитов и энтеропатии дополнительно в слюне и кале определяли ДНК HSV 1,2, при развитии пневмонии в БАЛ — РНК SARS-CoV2. В период нейтропении всем пациентам проводили противовирусную профилактику валацикловиром 500 мг/сут. При развитии тяжелого мукозита ротовой полости профилактика продолжалась внутривенным ацикловиром в эквивалентной дозе. При подтверждении инфекции, ассоциированной с HSV 1,2 проводили терапию ацикловиром в лечебной дозе 15 мг/кг, при развитии CMV- или HHV 6-инфекции ганцикловиром в дозе

10 мг/кг. При выявлении новой коронавирусной инфекции проводилась терапия молнупиравиром по 800 мг 2 раза в сутки.

Результаты и обсуждение. Вирусные осложнения в раннем посттрансплантационном периоде диагностировали у 17,9% больных ММ. Чаще всего возбудители вирусных инфекций регистрировались в периферической крови (33%) и в кале (26%). Мукозиты вирусной этиологии детектировали у 12% больных. Случаи вирусных пневмоний наблюдались в 4,7% случаев. У 1 больного диагностирована инфекция мочевыводящих путей, вызванная HHV 6. В 6 (14%) случаях отмечены кожные проявления инфекции, ассоциированной с HSV-1, -2. Наиболее часто выявляемым возбудителем вирусных инфекций был HHV 6 (49%). Случай новой коронавирусной инфекции был зафиксирован у 1 больного (табл.).

Заключение. Вирусные инфекции в раннем посттрансплантационном периоде в нашем исследовании диагностированы у 17,9% больных ММ. Наиболее часто детектировали HHV6 в периферической крови (20,9%) и кале (23,3%). Во всех случаях проводимая противовирусная терапия была эффективна. Не было зафиксировано ни одного летального случая, ассоциированного с вирусной инфекцией.

Таблица. Частота вирусных осложнений и спектр возбудителей после ауто-ТГСК

Локализация выявленных возбудителей	Количество случаев выявления нуклеиновых кислот возбудителей вирусных осложнений					Всего
	HSV I, II типа	HHV 6	CMV	EBV	SARS-CoV2	
кровь		9	4	1		33%
слюна	3			2		12%
кал	1	10				26%
моча		1				2,3%
БАЛ		1			1	4,7%
кожа	6					14%
Частота выявления возбудителя	23,3%	48,8%	9,3%	7%	2,3%	

Абдрахимова А. Р., Хижинский С. П., Кузьмина Е. П., Леонов Е. А., Хамаганова Е. Г.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ С НИЗКОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ У ДОНОРОВ РЕГИСТРА ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Подбор неродственного донора для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) проводится по HLA-генам. Гены A, B, C, DRB1, относятся к группе высокой экспрессии, несоответствие по этим генам оказывает сильное влияние на течение алло-ТГСК. К группе генов с низкой экспрессией относятся HLA-DRB3/DRB4/DRB5, HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DPB1, HLA-DPA1. Эти гены могут оказывать влияние на результаты частично-совместимых алло-ТГСК, вследствие кумулятивного эффекта несовпадений.

Цель работы. Установление частот аллелей генов с низкой экспрессией у доноров ГСК регистра НМИЦ гематологии.

Материалы и методы. Исследование включало 3485 неродственных доноров. Экстракцию ДНК проводили с помощью станции QIAcube (QIAGEN, Германия), для подготовки библиотек использовали наборы OneLamda AllType FASTplex NGS (США). Секвенировали на платформе Illumina MiSeq (США). Анализ полученных данных проводился с помощью TypeStream Visual Software (One Lambda, США) и базы данных IPDIMG/HLA. Частоты

аллелей DQB1, DQA1, DPB1, DPA1, DRB3/4/5 у доноров определялись с помощью программного обеспечения Arlequin, версия 3.5.2.2.

Результаты и обсуждение. У 3485 доноров на уровне двух полей и/или Р-групп было выявлено 28 аллелей гена DQB1, 25 аллелей гена DQA1, 35 аллелей гена DPB1 и 9 аллелей гена DPA1. Среди аллелей DQB1 с высокой частотой встречались: 03:01P — 20%, 05:01P — 14%, 06:02P — 11%, 02:02 — 11%, суммарная частота остальных выявленных DQB1 аллелей — 44%. Среди аллелей DQA1 с высокой частотой встречались: 01:02 — 19%, 05:05 17%, 02:01P — 14%, 01:01 — 13%, суммарная частота остальных выявленных аллелей DQA1 — 36%. Среди аллелей DPB1 наиболее высокочастотными были: 04:01P — 42%, 04:02P — 16%, 02:01P — 14%, 03:01P — 11%. Согласно TCE (T-Cell Eritore) классификации аллелей гена DPB1 к средней группе иммуногенности (TCE2) относятся аллели — 03:01P, 06:01P, 14:01P, 19:01P, 136:01, 45:01, 88:01 и 92:01, их суммарная частота составила 14%. Суммарная частота высокоиммуногенных (TCE1) аллелей составила менее 4% — 17:01P (2%), 10:01P (1%), 09:01P (менее 1%), остальные аллели DPB1 относились к низкоиммуногенным (TCE3). Среди аллелей

DPA1 с высокой частотой встречались: 01:03P — 85%, 02:01P — 11%, суммарная частота остальных аллелей 3%. На уровне двух полей и/или P-групп выявлено 14 аллелей гена DRB3, 8 аллелей гена DRB4 и 6 аллелей гена DRB5. Среди аллелей генов DRB3/4/5 с частотой более 1% встречались: DRB3*02:02P — 19%, DRB3*01:01P 14%, DRB4*01:03 — 19%, DRB4*01:03:01N — 4%, DRB5*01:01P — 12%, DRB5*02:02 — 4%.

Заключение. Установлены частоты аллелей генов HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DPB1, HLA-DPA1, HLA-DRB3/DRB4/DRB5

у доноров ГСК регистра НМИЦ гематологии. Среди HLA-генов с низкой экспрессией наибольший полиморфизм характерен для генов DPB1 и DQB1. Напротив, гены DRB3, DRB4, DRB5 и DPA1 характеризуются более низким разнообразием по сравнению с другими полиморфными HLA-генами. 18% исследованных доноров являются носителями DPB1-аллелей повышенной иммуногенности (группы TCE1+TCE2). Для минимизации риска развития посттрансплантационных осложнений рекомендуется дообследование пар донорреципиент по HLA-генам с низкой экспрессией.

Абдулпатахов А. Ш.¹, Алёшина О. А.¹, Ахмерзаева З. Х.¹, Ким Д. С.², Лучкина В. К.¹, Юрьев И. С.¹, Троицкая В. В.¹, Паровичникова Е. Н.¹

КЛИНИЧЕСКОЙ СЛУЧАЙ. ОБРАЗОВАНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России

Введение. Каждый год в России появляется 21,4 на 100 тыс. первичных опухолей ЦНС. Наиболее частыми из которых являются менингиомы и глиомы. В то же время, частота встречаемости острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) в возрастной группе старше 60 лет — 13 случаев на 100 тыс. По данным литературы, описаны единичные случаи синхронного развития ОМЛ и первичной опухоли ЦНС. Распространенность экстрамедуллярной миелоидной опухоли с ОМЛ — 10%, поражение ЦНС при этом встречается в 0,4%. В литературе описан 21 случай ОМЛ протекающего с экстрамедуллярным поражением ЦНС, 11 случаев по их КТ и/или МРТ характеристике были описаны как менингиома-подобные. Таким образом, при верификации диагноза ОМЛ и наличии опухоли ЦНС, при дифференциальной диагностике образования головного мозга (ГМ), помимо прочего, должно учитываться, вероятное, экстрамедуллярное поражение ЦНС.

Цель работы. Описать клинический случай пациента с синхронной первичной опухолью ЦНС и ОМЛ.

Материалы и методы. Пациентка К. 61 год, учитывая, нарастающие в течение 2-х месяцев: генерализованную головную боль, головокружение, слабость левой руки и ноги, выполнено МРТ ГМ: в лобно-височной области правого полушария ГМ определяется массивное объемное образование, размерами 73×38×58 мм, предположительно менингиома (рис. 1). Пациентка направлена в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко для уточнения диагноза, выполнения оперативного лечения. В ОАК от 28.04.23 г. — WBC $0,72 \times 10^9/\text{л}$, Hb — 102 г/л, PLT — $134 \times 10^9/\text{л}$. Учитывая цитопению, направлена

в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. При дообследовании в пункции костного мозга 55,2% — бластных клеток (рис. 2). Мутации в гене NPM1; CEBPA; FLT3 ITD и TKD, NRAS/KRAS не выявлены. Люмбальная пункция ввиду наличия гигантского образования с признаками масс-эффекта прилежащих отделов вещества ГМ не проводилась. Верифицирован диагноз ОМЛ, стандартный кариотип, промежуточный риск ELN. Учитывая необходимость начала, по жизненным показаниям, курса специфической терапии ОМЛ, протекающего с цитопенией, было принято решение о проведении индукционного курса ХТ «7+3». Без выполнения стереотаксической биопсии образования ГМ, с последующим оперативным лечением опухоли при достижении ремиссии и восстановлении показателей крови. В контрольной миелограмме после 1-го курса на фоне сохраняющегося глубокого агранулоцитоза определяется 89% бл. кл. Следующим этапом решено провести курс «Аза + Вен», на 8-й день, учитывая развитие смешанного сепсиса, курс прерван. На 14-й день после курса восстановления показателей (общий период агранулоцитоза составил 58 д), на 21-й день в миелограмме 2% бл. кл., минимальная остаточная болезнь (МОБ) — 0,19%.

Результаты и обсуждение. Было выполнено радикальное удаление образования ГМ, по данным гистологического исследования: атипичная менингиома, WHO Grade 2. В последствии проведено 2 курса монотерапии Азациитидином. В контрольной пункции КМ: 1,2% бл. кл., МОБ не обнаружена.

Заключение. Описан редкий клинический случай с синхронной опухолью ЦНС и ОМЛ.



Рис. 1

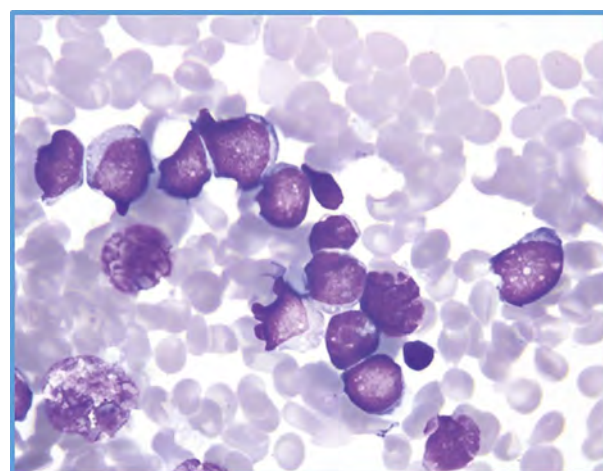


Рис. 2

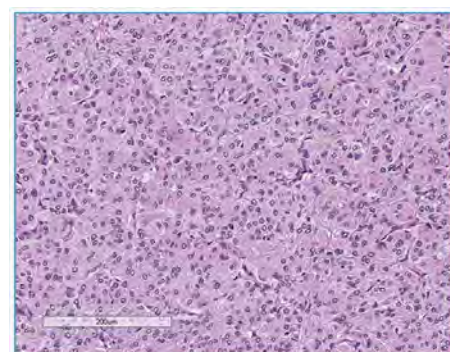


Рис. 1. Участки менингиомы менинготомного строения.

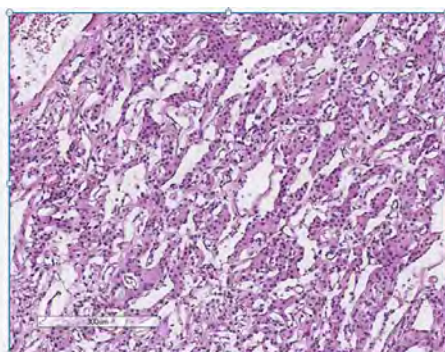


Рис. 2. Участки микрокистозного строения.

Абдурашидова Р. Р., Мангасарова Я. К., Рисинская Н. В., Ковригина А. М., Шуплецова И. А., Сурин В. Л., Чабаяева Ю. А., Никулина Е. Е., Куликов С. М., Звонков Е. Е., Судариков А. Б.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АБЕРРАЦИЙ МИКРОСАТЕЛЛИТНЫХ ПОВТОРОВ В РЕГИОНАХ PDL1/PD-L2, CИТА И ЭКСПРЕССИИ PD-1, PDL-1, CТLA-4 И HLA-DR ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ПМВКЛ — высокохимиочувствительная и в 90% случаев излечимая агрессивная опухоль. Однако при констатации рецидива/рефрактерности прогноз заболевания крайне неблагоприятный. В отличие от других неходжкинских лимфом, при ПМВКЛ не существует предиктивных молекулярных и иммуногистохимических (ИГХ) маркеров в дебюте заболевания. Актуальным остается поиск новых факторов неблагоприятного прогноза с учетом патогенеза ПМВКЛ, для выделения группы больных, требующих ранней интенсификации терапии.

Цель работы. Выполнить анализ прогностической значимости LOH (loss of heterozygosity), EMAST (elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats) микросателлитных повторов (МСП), ближайших к генам PD-L1/PD-L2 (локус 9p24.1), CИТА (локус 16p13.13) и экспрессии PD-L1, HLA-DR, PD-1 и CТLA-4 при ПМВКЛ в рамках протокола R-DA-EPOCH-21.

Материалы и методы. В исследовании включено 63 пациента с ПМВКЛ, для всех больных исследован аллельный дисбаланс (АД) МСП, ближайших к генам PD-L1/PD-L2 (локусы 9p24.1 ((gt)n и (ttat)m) и CИТА (локусы 16p13.13 ((ca)n и (gt)m) методом STR-ПЦР с помощью оригинальной панели праймеров. Для выборки из 30 больных проведена оценка экспрессии PD-L1 и HLA-DR на опухолевых CD20+ клетках и экспрессии PD-1 и CТLA4 на мелких Т-клетках CD3+ реактивного микроокружения опухоли. Общая выживаемость (ОВ) рассчитывалась как время от установки диагноза до смерти от любой причины. Бессобытийная выживаемость (БСВ) рассчитывалась от начала лечения до рецидива, прогрессии, смены терапии или смерти.

Результаты и обсуждение. Гомозиготность по обоим маркерам вблизи генов CИТА и PD-L1/PD-L2 была обнаружена в 12,7% (n=8/63), в дальнейшем эти пациенты не включались в анализ в связи с невозможностью оценки LOH. АД вблизи генов PD-L1/PD-L2 и CИТА наблюдался в 50,9% (n=28/55) и 30,9% (n=17/55), соответственно. При оценке экспрессии PD 1, PD L1, CТLA 4 и HLA-DR в группе больных ПМВКЛ позитивными были 83,3% (n=25/30), 33,3% (n=10/30), 96,7% (n=29/30) и 73,3% (n=22/30), соответственно. Подробнее частота встречаемости аберраций исследуемых МСП представлена в табл. 1. В группе ПМВКЛ с LOH вблизи PD-L1 отмечено снижение БСВ на сроках 12 и 36 мес. с 75%

и 67% до 35%, в сравнении с больными со стабильным профилем МСП, ближайших к PD-L1 (p=0,027, RR 3,75 (95% ДИ 1,11–12,69) (рис. 1). Влияния на ОВ, БРВ и БПВ не было получено т. к. у 10 из 16 (62,5%) пациентов после индукционных циклов проводилась ВХТ. Остальные молекулярные и ИГХ исследуемые биомаркеры не оказали влияния на ОВ и БСВ.

Закключение. Полученные результаты позволяют предположить, что исследуемые молекулярные изменения могут быть связаны с увеличением числа копий гена в локусе 9p24.1, что позволяет разработать новые иммунотерапевтические подходы.

Таблица. Частота встречаемости АД микросателлитных повторов, ближайших к генам PD-L1/PD-L2 и CИТА у пациентов с ПМВКЛ

Исследуемый биомаркер	ПМВКЛ, n=55			
	28 (50,9%)		EMAST, n (%)	
АД 9p24.1 (гены PD-L1/PD-L2), n (%)	LOH, n (%)		EMAST, n (%)	
	25 (45,5%)		5 (5,5%)	
	PD-L1	PD-L2	PD-L1	PD-L2
	16 (29%) из них PD-L2 гомозиготный у 6 (37,5%), АД PD-L2 у 9 (56,3%)	18 (32,7%) из них PD-L1 гомозиготный у 9 (50%), АД PD-L2 у 9 (50%)	3 (5,5%)	2 (3,6%)
АД 16p13.13 (CИТА — нуклеотидные повторы CA и GT), n (%)	ПМВКЛ, n=55			
	17 (30,9%)		EMAST, n (%)	
	LOH, n (%)		EMAST, n (%)	
	14 (25,5%)		3 (5,5%)	
	CA	GT	CA	GT
	14 (25,5%) из них GT гомозиготный у 4 (28,6%), АД GT у 10 (71,1%)	10 (18,2%) из них CA гомозиготный у 0, АД CA у 10 (100%)	3 (5,5%)	0

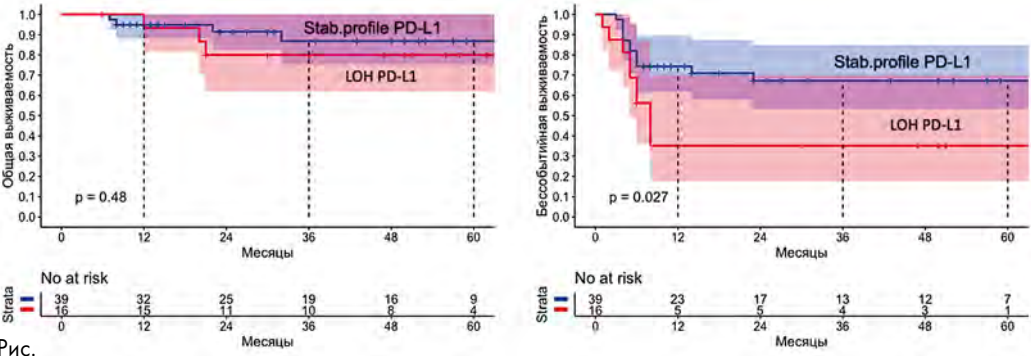


Рис.

Абдурашидова Р. Р., Мангасарова Я. К., Звонков Е. Е.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСТРАМЕДИАСТИНАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная медиастинальная (тимическая) В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) является экстранодальной опухолью, происходящей из В-клеток мозгового слоя тимуса. ПМВКЛ является редким вариантом агрессивной В-клеточной лимфомы. Для данного заболевания характерен инфильтративный радиальный рост, вовлекающий легкие и прилегающие мягкие ткани в передневерхнем средостении. Экстрамедиастинальные очаги (ЭМО)

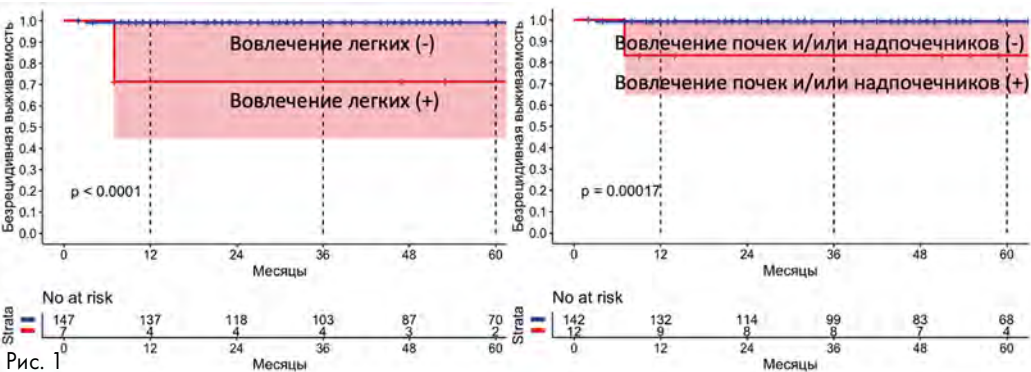


Рис. 1

при ПМВКЛ встречается примерно в 10% случаев, наиболее частые локализации для нее почки, надпочечники, яичники, поджелудочная железа, печень. Мы не нашли ни одного крупного исследования, оценивающего прогноз заболевания при наличии ЭМО, особенность также в том, что опубликованные исследования включали пациентов на разных протоколах лечения.

Цель работы. Оценить влияние ЭМО на прогноз ПМВКЛ в рамках протокола R-DA-EPOCH.

Материалы и методы. В исследование включено 154 пациента с ПМВКЛ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2012 по 2023 г. Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета R 4.1 (США), а также оболочки RStudio. Общая выживаемость (ОВ) рассчитывалась как время от установки диагноза до смерти от любой причины. Длительность жизни в расчетах беспрогрессивной и безрецидивной выживаемости (БПВ и БРВ) была определена как время от начала лечения и достижения ремиссии до прогрессии и рецидива, соответственно. Точкой цензурирования во всех расчетах являлась дата последнего контакта с пациентом. Статистическую значимость различий между кривыми выживаемости в группах определяли с помощью теста log-rank.

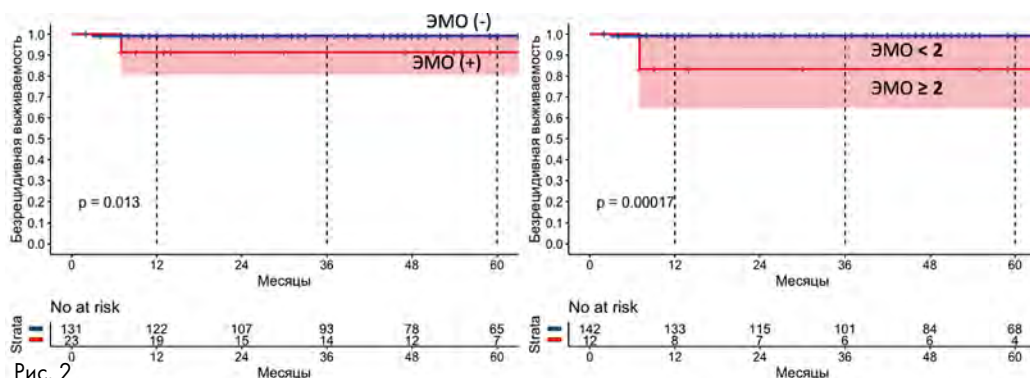
Результаты и обсуждение. ЭМО в дебюте заболевания были выявлены у 14,94% ($n=23/154$) больных, у 48% ($n=12/25$) из них определялось наличие двух и более ЭМО. Более подробная частота встречаемости различных ЭМО представлена в таблице. При проведении однофакторного анализа обнаружили, что наличие ЭМО и вовлечение почек и/или надпочечников не снижает ОВ и БПВ, но влияет на БРВ. В группах с одним и несколькими ЭМО БРВ снизилась с 99 до 91% ($p=0,013$; ОР 12,38 (95% ДИ 1,07–142,65, $p=0,04$)) и с 99 до 83% ($p=0,00017$; ОР 28,2 (95% ДИ 2,35–338,28, $p=0,008$)), соответственно (рис. 1а). Проведен анализ риска рецидива в зависимости от локализации ЭМО (табл.). Значимое снижение БРВ было обнаружено при изолированном поражении легких и почек/надпочечников с 99 до 71% ($p<0,0001$; ОР 58,4 (95% ДИ

4,51–755,8, $p=0,002$)) и с 99 до 83% ($p=0,00017$; ОР 28,2 (95% ДИ 2,35–338,28, $p=0,008$)) соответственно (рис. 1б).

Закключение. Впервые на большой выборке ПМВКЛ, получавших терапию в рамках одного протокола продемонстрировано увеличение риска рецидива при наличии ЭМО. Эти данные подчеркивают необходимость рассмотрения наличия ЭМО в качестве важного фактора при выборе стратегии лечения.

Таблица. Частота экстрамедиастинального поражения при ПМВКЛ и относительный риск развития рецидива ПМВКЛ

Локализация ЭМО	Частота встречаемости, n (%)	ПМВКЛ, n=154		
		ОР	95% ДИ	p-value
Почки и/или надпочечник	12 (7,79%)	28,2	2,35–338,28	$p=0,008$
Желудок	3 (1,95%)	1,16	0 – Inf	$p=0,991$
Печень	7 (4,55%)	12,08	0,96 – 152,54	$p=0,054$
Поджелудочная железа	8 (5,19%)	4,12	0 – Inf	$p=0,991$
Легкие (изолированно)	7 (4,55%)	58,4	4,51 – 755,8	$p=0,002$
Яичник	5 (3,25%)	4,12	0 – Inf	$p=0,991$
Кости	7 (4,55%)	12,08	0,96 – 152,54	$p=0,054$
Селезенка	2 (1,30%)	1,16	0 – Inf	$p=0,991$



Абдурашидова Р. Р., Горенкова Л. Г., Мангасарова Я. К., Ковригина А. М.

ПЕРВИЧНАЯ КОЖНАЯ GAMMA/DELTA Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная кожная gamma/delta Т-клеточная лимфома (КГДТКЛ) представляет собой чрезвычайно редкую и высокоагрессивную опухоль. Эта патология характеризуется клональной пролиферацией зрелых активированных гаммадельта-Т-клеток с цитотоксическим фенотипом. КГДТКЛ составляет менее 1% всех случаев кожных Т-клеточных лимфом. Большинство данных о заболевании основано на ограниченных исследованиях или описаниях клинических случаев. Заболевание протекает агрессивно, с быстрым прогрессированием и плохим прогнозом для пациентов. Медиана выживаемости составляет около 15 месяцев, а пятилетняя общая выживаемость 10–30%. В результате применения стандартной терапии развивается быстрая химиорезистентность. Единственной возможностью излечения является интеграция таргетной терапии и выполнение аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТГСК) в первую линию лечения.

Цель работы. Представление редкого клинического случая КГДТКЛ.

Материалы и методы. Пациентка Ч, 54 лет, поступила в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в апреле 2022 г. с генерализованным поражением кожи и мягких тканей. Особое внимание привлекало обширное язвенное поражение кожи и мягких тканей с участками некроза на левой нижней конечности (фото 1). Выявлено повышенное накопление 18-ФДГ в очагах поражения с SUVmax до 23,7. Диагноз КГДТКЛ был верифицирован на основании гистологического и иммуногистохимического исследования. Микробиологическое исследование биоптата выявило дрожжевые клетки и мицелий, характерный для плесневых грибов, был получен рост мицелиальных грибов *Acremonium* spp. и *Fusarium proliferatum* без признаков диссеминации.

Результаты и обсуждение. В связи с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом в качестве первой линии терапии



Рис. 1

выбрана схема по программе ESGAP (этопозид, метилпреднизолон, цисплатин, гемцитабин) с добавлением иммуноконъюгата



Рис. 2

(брентуксимаб ведотин) и выполнение алло-ТГСК при достижении ремиссии. Противогрибковая терапия применялась на протяжении всего лечения. После двух курсов ХТ наблюдалась значительная положительная динамика: уменьшились размеры образований, гиперемия и степень инфильтрации (фото 2). После проведения четырех курсов ХТ клинически зафиксирован полный регресс всех кожных поражений, однако посткурсовый период осложнился панцитопенией, Гр-сепсисом, инвазивным грибковым поражением легких и острым почечным повреждением. Через четыре недели после окончания четвертого курса ХТ появились новые очаги поражения на коже лица и нижних конечностей, при гистологическом исследовании подтверждено специфическое поражение. Была инициирована сдерживающая противоопухолевая терапия, однако КГДТКЛ продолжала прогрессировать, у больной развилась нейтролейкемия, что привело к летальному исходу.

Заключение. Особенность данного клинического случая КГДТКЛ в выявлении инфицирования раневой поверхности сочетанной грибковой инфекции в дебюте заболевания. Несмотря на интенсивное лечение, включая высокодозную ХТ, заболевание продемонстрировало быстрое прогрессирование с серьезными осложнениями, ведущими к летальному исходу. Этот случай подчеркивает сложности, связанные с лечением КГДТКЛ, особенно в контексте сопутствующих инфекционных осложнений.

Агабекян В. С.¹, Арабаджан С. М.², Токарева В. В.¹, Печкуров С. А.¹, Сорочинский М. А.¹, Карташева С. В.¹, Голубев В. В.¹

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ АКУШЕРСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

¹ГБУ РО «Перинатальный центр», ²Центр Репродукции Человека и ЭКО

Введение. Акушерские кровотечения являются одной из ведущих причин материнской смертности во всем мире. Нарушения гемостаза при акушерских кровотечениях не всегда прогнозируемы и требуют объективной лабораторной диагностики с использованием интегральных прикроватных тестов. Тактика лечения массивных акушерских кровотечений (МАК) кардинально отличается от стадии нарушенных параметров системы гемостаза.

Цель работы. Оценка эффективности проводимой фармакологической коррекции при акушерской кровопотере во время операции кесарево сечение.

Материалы и методы. Проведен анализ истории болезни 55 беременных женщин после акушерских кровотечений в возрасте 22–35 лет. Причиной кровотечения у 30 женщин была преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, у 20 — атония матки, у 5 — предлежание плаценты.

Результаты и обсуждение. Анализ проведенных исследований выявил, что у всех женщин отмечалась кровопотеря в объеме 2–3 л со снижением гемоглобина и развитием гипокоагуляции, гипофибриногенемии, тромбоцитопении. После своевременного проведения

хирургического гемостаза проводилась инфузионная терапия: сбалансированные кристаллоидные растворы, коллоиды, свежезамороженная плазма, транексамовая кислота. Истощение факторов свертывания приводило к развитию гипокоагуляции, в связи с чем вводились ингибиторы фибринолиза, концентрат протромбинового комплекса (КПК), активированный VII фактор свертывания, криопреципитат, свежезамороженная плазма. Необходимо отметить, что показаниями для использования свежезамороженной плазмы и криопреципитата являлось снижение уровня фибриногена менее 1 г/л. Наибольшее значение при проведении мониторинга придаем тому факту, что эффективность вводимых препаратов резко снижается при гипотермии, ацидозе, низком уровне тромбоцитов и фибриногена, в связи с чем используем только согретые до 35–40 градусов инфузионные растворы и проводим постоянное согревание пациентки.

Заключение. Использование современных лекарственных препаратов (транексамовая кислота, концентрат протромбинового комплекса, активированный VII фактор свертывания) и своевременно начатая и правильная инфузионно-трансфузионная программа позволяют минимизировать объем кровопотери при МАК.

Агабекян В. С.¹, Арабаджан С. М.², Токарева В. В.¹, Печкуров С. А.¹, Безверхий А. А.¹, Карташева С. В.¹

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ПЛАЗМАФЕРЕЗА

¹ГБУ РО «Перинатальный центр», ²Центр Репродукции Человека и ЭКО

Введение. Коррекция нарушений гемостаза во время беременности в последние годы представляют значительные проблемы при различной патологии. Особенно важно учитывать эти нарушения у беременных при наличии в анамнезе акушерской патологии (привычное невынашивание, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода, задержка развития плода). Коррекция нарушений свертывающей системы достаточно эффективно проводится с помощью низкомолекулярных гепаринов (НМГ), однако у некоторых пациентов не всегда достигается полноценный эффект.

Цель работы. Оценка эффективности метода плазмафереза у беременных с различными нарушениями гемостаза.

Материалы и методы. Исследования проводились у 57 беременных на разных сроках беременности (18–28 недель). Возраст беременных от 22 до 38 лет. Основным показанием для назначения сеансов плазмафереза являлось нарушения гемостаза и отсутствие эффекта

от проводимой комплексной терапии (фраксипарин, клексан, аспирин). Курс лечения состоял из 3–5 сеансов плазмафереза, объем плазмозамещения составлял 30% объема циркулирующей крови, плазмозамещение осуществлялось раствором стерофундина. Сеансы плазмафереза проводили на аппарате «Haemonetics». Осложнений при проведении сеансов плазмафереза не отмечалось.

Результаты и обсуждение. У всех беременных были выявлены нарушения системы гемостаза различной степени выраженности: повышение уровня фибриногена, удлинение ПВ, укорочение АЧТВ, повышение РФМК. Все беременные получали препараты НМГ и при отсутствии эффекта были направлены на проведение сеансов плазмафереза. Анализ проведенных исследований показал, что у всех беременных после проведенных сеансов отмечался хороший клинический эффект с нормализацией показателей системы гемостаза, причем у 45 — после 3 сеансов, у 12 — потребовалось проведение 5 сеансов плазмафереза. К концу

беременности у всех обследуемых наблюдались нормальные показатели системы гемостаза в пределах допустимых значений.

Заключение. Проведенные исследования позволяют отметить, что использование метода плазмафереза в комплексе с антикоагулянтами приводит к нормализации системы гемостаза без повышения риска кровотечения. Своевременная коррекция нарушений системы гемостаза позволила успешно пролонгировать беременность у всех пациенток.

Акежева К. А., Васильева А. Н., Алешина О. А., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ С БАЗОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) — особый вариант острого миелоидного лейкоза с преобладанием аномальных промиелоцитов, характеризующийся генетическими мутациями, приводящими к рекомбинации гена RARA с геном PML (мутация t(15; 17) (q22; q12)). В результате транслокации между хромосомами 15 и 17 (t(15; 17); (q22; q12)) образуется аномальный онкогенный фузионный белок промиелоцитарного лейкоза/альфа-рецептора ретиноевой кислоты (*PML-RAR α*). Стандартный протокол лечения пациентов с ОПЛ включает использование триоксиды мышьяка и третиноина (ATO-ATRA). Наличие базофильной дифференцировки не свойственно при ОПЛ, в связи с чем описание данного клинического случая является актуальным. В настоящее время имеется ограниченное количество научных данных о клиническом течении и ответе на стандартную терапию у пациентов с ОПЛ с базофилией. В литературе описаны единичные клинические случаи.

Цель работы. Описать клинический случай и течение заболевания у пациента с ОПЛ, протекающего в дебюте с базофилией.

Материалы и методы. Пациент С., 33 лет поступил с диагнозом острый лейкоз. При поступлении жалобы на очаги гиперемии на конечностях, животе. В гемограмме базофилия 12% (N 01%). При дообследовании: в миелограмме бластные клетки 64%, промиелоциты 0,4%, популяция базофилов 20,8% с иммунофенотипом CD13⁺ CD33⁺,

выявлен клон с диагностической транслокацией t(15;17), химерным транскриптом PML-RAR α . В связи с наличием на кожных покровах множественных очагов гиперемии, папулезных высыпаний, выявлением базофилии в периферической крови и костном мозге, проведено обследование с целью исключения системного мастоцитоза. Уровень триптазы в сыворотке 27,7 мкг/л (N менее 11,4 мкг/л), отсутствие мутаций V600E гена *BRAF*, D816V в гене *c-kit*. Таким образом, изменения кожного покрова были расценены как проявление ОПЛ и установлен диагноз острый промиелоцитарный лейкоз, протекающий с базофилией.

Результаты и обсуждение. После верификации диагноза было принято решение о применении стандартного режима химиотерапии по протоколу ATO-ATRA в качестве первой линии. На фоне курса регрессировали все кожные проявления. После 1 курса индукции была достигнута молекулярная ремиссия. Пациент находится на этапе 4 курса консолидации, продолжается наблюдение для оценки отсроченных эффектов использованной терапии.

Заключение. Данное описание клинического случая демонстрирует высокую эффективность применения протокола ATO-ATRA в качестве лечения редкой нозологической формы ОПЛ. У пациентов с ОПЛ и базофилией необходимо проводить дифференциальную диагностику для исключения других гемобластозов, проявляющихся базофилией.

Александрова Т. Н.¹, Лямкина А. С.¹, Мулина И. И.², Михайлова Е. С.¹, Аутеншлюс А. И.¹, Агеева Т. А.¹, Поспелова Т. И.¹

РОЛЬ ЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА В ДОСТИЖЕНИИ БОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ²ГБУ РС(Я) Республиканская больница № 1 — Национальный центр медицины

Введение. Известно, что опухолевые клетки-предшественники путем ремоделирования костномозговой ниши благодаря усилению синтеза провоспалительных цитокинов поддерживают собственную выживаемость, активируясь и вступая в клеточный цикл пролиферации при отмене таргетного действия. Гиперсекреция цитокинов способствует накоплению мутаций, прогрессированию злокачественного процесса и селекции резистентных к терапии опухолевых клонов.

Цель работы. Изучить взаимосвязь концентрации цитокинов в сыворотке крови с эффективностью терапии больных хроническим миелолейкозом.

Материалы и методы. У 74 пациентов (средний возраст — 54±14 года (95% ДИ 50–57)) с хронической фазой хронического миелолейкоза (ХМЛ) проведено определение концентрации цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, IFN- α и VEGF-A) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. На момент включения в исследование терапия ИТК1 иматинибом проводилась 48 (64,9%) больным, ИТК2 — 26 (35,1%) больным. 50 (67,6%) пациентов достигли большого молекулярного ответа (БМО) при медиане времени наблюдения 4 года (1–9). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.6. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для вычисления порогового значения концентраций цитокинов, с помощью которых определяли группу благоприятного и неблагоприятного прогноза в отношении вероятности достижения БМО, использовали метод построения ROC-кривых.

Результаты и обсуждение. Анализ концентрации цитокинов в сыворотке крови больных ХМЛ в зависимости от эффективности терапии показал, что цитокиновый дисбаланс с повышением концентрации провоспалительных цитокинов и VEGF-A сопряжен с риском недостижения БМО на ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) (рис.).

При ранжировании факторов риска недостижения БМО наиболее значимыми предикторами являлись высокая концентрация IL-17 (ОШ=0,412; 95% ДИ 0,245–0,692) и IL-1 β (ОШ=0,518; 95% ДИ 0,369–0,727). Наибольшей диагностической значимостью по результатам ROC-анализа обладали методы определения концентраций IL-1 β (AUC=0,831, 95% ДИ 0,788–0,952, $p<0,001$) и IL-17 (AUC=0,879, 95% ДИ 0,836–0,995, $p<0,001$), для которых чувствительность и специфичность составили 86,0% и 80,6%, 94,1% и 76,7% соответственно. При этом, оптимальное пороговое значение концентрации IL-1 β составило—2,5 пг/мл, IL-17—2,3 пг/мл. Цитокиновый дисбаланс у больных ХМЛ сохранялся даже при достижении глубокого МО (табл.). У пациентов с глубоким МО наблюдается снижение концентраций IL-1 β и IL-17 до значений, сопоставимых с контрольной группой (0,88 (0,88–2,21) пг/мл и 0,88 (0,882,19) пг/мл, $p=0,883$ и (1,23±1,23

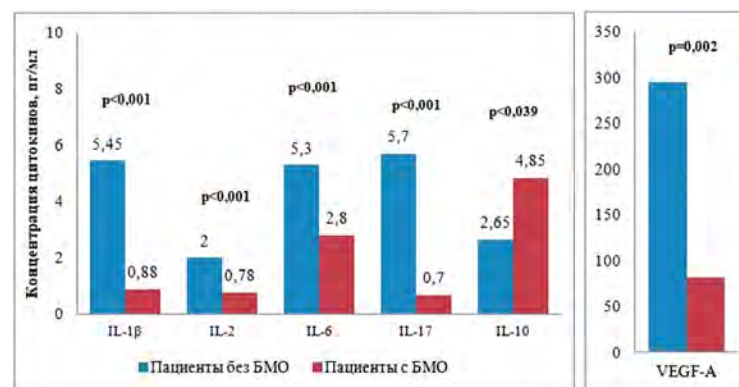


Рисунок. Концентрация цитокинов у больных ХМЛ в зависимости от молекулярного ответа

(0,73–3,18) и 0,10±0,00 (0,10–0,10), $p=0,165$), что свидетельствует о вероятном потенциале использования данных биомаркеров, наряду с VEGF-A, для мониторинга безопасности отмены терапии.

Заключение. Больные ХМЛ, не достигшие БМО, характеризуются усилением продукции провоспалительных цитокинов и VEGF-A, что может вносить вклад в развитие резистентности к ИТК. Определение концентраций IL-1 β и IL-17 у больных ХМЛ может являться полезным инструментом для раннего выявления лиц с риском неудачи терапии.

Таблица. Концентрация цитокинов у больных ХМЛ с МО^{5,0} и контрольной группы, пг/мл

Цитокин	Больные ХМЛ с МО ^{5,0} (n=15)	Контрольная группа (n=15)	p
	Me (Q ₁ – Q ₃)		
TNF-α	2,30 (2,00 – 6,83)	0,50 (0,20 – 2,00)	0,003
IL-6	3,70 (1,85 – 9,30)	0,70 (0,40 – 0,90)	<0,001
IL-10	3,80 (2,98 – 5,82)	0,95 (0,95 – 0,95)	<0,001
IL-18	315,95 (187,65 – 406,83)	106,00 (91,70 – 159,90)	0,003
VEGF-A	79,85 (46,55 – 271,65)	278,80 (146,45 – 407,25)	0,023

Алешина О. А., Овсянникова Л. С., Ерошенков Д. Ю., Васильева А. Н., Лучкина В. К., Ахмерзаева З. Х., Терехова Е. О., Дроков М. Ю., Кохно А. В., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ОПЫТ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ/РЕФРАКТЕРНЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПРОТЕКАЮЩИМИ С ВОВЛЕЧЕНИЕМ 7-й ХРОМОСОМЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Аномалии 7-й хромосомы (del, моносомия) встречаются в 5% случаях при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) и являются факторами неблагоприятного прогноза. Ведутся поиски эффективной терапии для данной группы пациентов. Аспарагин поставляется в клетку внутриклеточным синтетическим путем с помощью аспарагинсинтетазы, кодирующий ген которой находится в 7q21.3. Опухолевые клетки с аномалией 7-й хромосомы более чувствительны к воздействию аспаргиназы, что может определять сочетанный эффект с химиотерапией при ОМЛ с вовлечением 7-й хромосомы.

Цель работы. Представить 2 клинических случая включения в терапию пэгаспаргазы и таргетных препаратов у пациентов с ОМЛ с вовлечением 7 хромосомы.

Материалы и методы. Наблюдались 2 пациента (П) с диагнозом ОМЛ с вовлечением 7-й хромосомы, рефрактерным/рецидивирующим (р/р) течением заболевания. П1: 24 лет, ОМЛ с комплексным кариотипом (del 7(q), t(11;12),t(1;8)), гиперлейкоцитозом (167,8 тыс/мкл). После курса «7+3» была достигнута МОБ+ ремиссия (МОБ 0,023%). Далее проведены 2 курса Aza-Ven, достигнута МОБ-ремиссия, выполнена алло-ТГСК от родственного гаплоидентичного донора. Кондиционирование в режиме RIC:Flu+Bu. На +2 мес констатирован МОБ+ рецидив, примесь ДНК реципиента 2%. Проводилась терапия Aza-Ven, трансфузия лимфоцитов донора. На сроке +3 мес констатирован морфологический рецидив заболевания. П2: 25 лет, ОМЛ (трансформация из МДС) с моносомией 7, трисомией 8, мутациями генов GATA2, NRAS. Проведено 3 курса Aza+Ven, ремиссия не была достигнута. Констатировано рефрактерное течение заболевания.

Результаты и обсуждение. Обоим пациентам были проведены курсы CLAM (цитарабин 1000 мг/м² дни 1–5, кладрибин 5 мг/м² дни

1–5, митоксантрон 10 мг/м² дни 1–2) + пэгаспаргаза (1000 Ед/м²). П1 получал данный курс в сочетании с венетоклаком 400 мг дни 1–5, П2 с траметинибом 2 мг дни 1–5 (в связи с наличием мутации NRAS). После курсов у обоих пациентов развилась цитопения IV степени, которая не разрешалась более 50 дней. Через месяц после курса (+ 21–+28 день) у обоих пациентов сохранялся агранулоцитоз, а в костном мозге выявлялись повышенное количество бластных клеток (14–19%). При повторной пункции через 2 недели (+ 37...+42 день) отмечалось самостоятельное снижение бластных клеток (0–3,2%), но при этом сохранялся агранулоцитоз (табл.1). В обоих случаях сохранялась персистенция МОБ. Обоим пациентам была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора. На срок +1 месяц констатировано приживление трансплантата, сохраняется МОБ-ремиссия заболевания.

Заключение. Показана эффективность схемы CLAM+пэгаспаргаза+таргетный препарат у пациентов молодого возраста с р/р ОМЛ с вовлечением 7 хромосомы. Получены данные, что после курса CLAM+пэгаспаргаза с таргетными препаратами контрольную пункцию следует выполнять на сроке не ранее чем 6 недель после курса, чтобы ложно не установить рефрактерность с учетом клинических случаев. В связи с тяжелой степенью миелотоксичности данной схемы терапии, необходимо включать выполнение ТГСК в программу данной терапии.

Таблица. Характеристика пациентов

	4 неделя после CLAM + пэгаспаргаза			5–6 неделя после CLAM + пэгаспаргаза		
	ОАК (л)	ПКМ	МОБ	ОАК (л)	ПКМ	МОБ
Пациент 1	0,02 x10 ⁹ /л	19%	16,86%	0,1 x10 ⁹ /л	0%	1,1%
Пациент 2	0,05 x10 ⁹ /л	14,8%	7,76%	0,29 x10 ⁹ /л	3,2%	6,33%

Алешина О. А., Овсянникова Л. С., Ерошенков Д. Ю., Данилина А. М., Васильева А. Н., Лучкина В. К., Ахмерзаева З. Х., Грибанова Е. О., Паровичникова Е. Н.

ТЕРАПИЯ БЛИНАТУМОМАБОМ ПРИ РЕФРАКТЕРНОМ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ В-ОЛЛ: СКОРОСТЬ РЕДУКЦИИ ОПУХОЛЕВОГО КЛОНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Блинатумомаб — биспецифическое анти-CD3/анти-CD19 моноклональное антитело, которое применяется у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением В-острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) и персистенцией МОБ (минимальной остаточной болезни). Из-за дозозависимой активности, короткого периода полувыведения необходима постоянная инфузия блинатумомаба для эффективной активации Т-клеток. Длительность терапии составляет 28 дней, однако данных о медиане достижения ремиссии в литературе недостаточно.

Цель работы. Представить мониторинг клиренса бластных клеток и МОБ у пациентов с В-ОЛЛ, получающих терапию блинатумомабом.

Материалы и методы. Пациент № 1: 62 лет, с диагнозом ВП-ОЛЛ, протекающий в дебюте с поражением периферических лимфатических узлов, печени, нейролейкемией. Проводилась терапия по протоколу ОЛЛ-2009 для старшей возрастной группы. После 2

фазы индукции выполнена пункция костного мозга (ПКМ): бластные клетки: 11,2%. Констатировано первично-рефрактерное течение заболевания. Проведена терапия блинатумомабом. На фоне терапии отмечалась нейротоксичность (тремор, панические атаки, головные боли), которая купировалась терапией дексаметазона. Пациент № 2: 39 лет, с диагнозом ВП-ОЛЛ, протекающий в дебюте со спленоомегалией. Проводилась терапия протоколу ОЛЛ-2016. На 70-й день протокола была выполнена ПКМ: бластные клетки: 1,2%, МОБ — 0,006%. Таким образом, констатирована персистенция МОБ. Проведена терапия блинатумомабом, без осложнений. Пациент № 3: 35 лет с диагнозом ВП-ОЛЛ, протекающий в дебюте с гиперлейкоцитозом 200 тыс/мкл. После проведения I и II фаз индукции по протоколу ОЛЛ 2016 ремиссия не была достигнута. Проведен курс FLAGIda+Ритуксимаб, констатировано резистентное течение. Далее наблюдалась по месту жительства, лечение не получала. Через 2 года

поступила с развернутым рецидивом заболевания. Проведен курс химиотерапии по программе «бортезомиб+дексаметазон+митоксантрон+винкристин». Ответ на терапию получен не был. Проведена терапия блинатумомабом. Отмечалась нейротоксичность (изменение почерка, боли в кистях и стопах), галлюцинации. Проводилась терапия дексаметазоном, кратковременное приостановление инфузии с регрессом неврологической симптоматики.

Результаты и обсуждение. Пациентам проводилась терапия блинатумомабом в режиме: 4 дня адаптивных доз (8,75 мкг/сутки) и далее 28 дней полных доз (28 мкг/сутки), круглосуточное непрерывное введение. После окончания адаптивных доз 2 пациентам была выполнена ПКМ: констатирована МОБ-ремиссия. На 14 день терапии у 3 пациентов констатирована морфологическая ремиссия, в том числе у 2 пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением ОЛЛ. При этом у 2 пациентов сохранялась МОБ-ремиссия. На 28 день у 3 пациентов подтверждена полная МОБ-ремиссия (табл.)

Алимова Г. А., Сейдалиева К. Р., Шишигина Л. А., Ершов А. А., Двирный В. Н., Захарько Е. И., Северина Н. А., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Судариков А. Б., Обухова Т. Н., Паровичникова Е. Н.

СЛОЖНЫЕ $t(v;8;21)$ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ХРОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОМЛ С $RUNX1::RUNX1T1$

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22)$ относится к группе миелоидных лейкозов с рекуррентными генетическими аномалиями и встречается в 5–10% случаев ОМЛ взрослых. Образующийся химерный ген $RUNX1::RUNX1T1$ продуцирует белок, нарушающий регуляцию клеточного цикла и дифференцировку миелоидных клеток. При стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) выявляются: классическая транслокация (t), сложные транслокации (St) с вовлечением 3 и более хромосом; дополнительные хромосомные нарушения (ДХН). ОМЛ с $t(8;21)$ относят к группе благоприятного прогноза, к факторам, негативно влияющим на течение заболевания, относятся гиперлейкоцитоз, мутации в генах $FLT3$ -ITD и KIT , экспрессия антигена CD56.

Цель работы. Представить случаи ОМЛ с $RUNX1::RUNX1T1$ со сложными $t(v;8;21)$ и дополнительными хромосомными нарушениями.

Материалы и методы. В лаборатории кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с октября 2020 по октябрь 2023 $t(8;21)/t(v;8;21)$ методом СЦИ выявлена у 44 пациентов с впервые диагностированным ОМЛ в возрасте 19–72 лет (медиана — 40 лет), соотношение М:Ж=1:1. Всем пациентам со St проведено FISH исследование, иммунофенотипирование, исследование мутаций $FLT3$ (ITD и TKD).

Результаты и обсуждение. Сложные транслокации выявлены в 14% (6/44) (табл.). У 4 больных (#1, 2, 3, 6) при СЦИ выявлены St $t(v;8;21)$ с участием хромосом 5, 18, 15, X, в 1 случае (#4) St с вовлечением 4 хромосом, у 1 — (#5) не удалось определить партнерскую хромосому, у 3 больных (#3, 5, 6) выявлены ДХН. Наличие химерного гена $RUNX1::RUNX1T1$ подтверждено при FISH-исследовании. Морфологическая картина соответствовала $t(8;21)$. У 3 больных (#1, 2, 3) выявлена экспрессия антигена CD56⁺ — 50% (3/6), причем у 1 (#3) в сочетании с мутацией $FLT3$ -ITD. Из 15 пациентов с изолированной $t(8;21)$, экспрессия CD56⁺ выявлена у 46,6% (7/15); в 1 случае — сочетание CD56⁺ и мутации $FLT3$ -ITD. Дополнительные

Заключение. Данные клинические случаи показывают, что эффект от терапии блинатумомабом может быть достигнут раньше, чем на 28-й день терапии. Таким образом, необходимо проведение дополнительных исследований для пересмотра сроков терапии блинатумомабом, что поможет снизить финансовую нагрузку и токсичность препарата, таким образом расширить возможности применения данной терапии.

Таблица. Динамика ответа на терапию блинатумомабом в представленных случаях

	По окончании адаптивных доз		14 день терапии		28 день терапии	
	ПКМ	МОБ	ПКМ	МОБ	ПКМ	МОБ
Пациент 1	–	–	3,2%	–	2,8%	Не выявляется
Пациент 2	–	Не выявляется	–	Не выявляется	–	Не выявляется
Пациент 3	0%	Не выявляется	2%	Не выявляется	2%	Не выявляется

хромосомные нарушения выявлены в 59% (26/44) случаев (23 случая с классической $t, 3$ - (#3, 5, 6) с St): потеря половых хромосом (Y — 40,9% (9/22) и X — 40,9% (9/22); трисомия 8 — 4,5% (2/44), трисомия 6 2,3% (1/44), трисомия 4 — 2,3% (1/44)); делеция длинного плеча хромосомы 9 — 15,9% (7/44); дериват хромосомы 17 без делеции локуса гена TP53/17p13 — 2,3% (1/44).

Заключение. В нашем исследовании сложные t встретились значительно чаще (14%), чем описано в литературе (3%). Дополнительные хромосомные аберрации выявлены в 59% случаев, что совпадает с литературными данными. Прогностическое значение St и дополнительных хромосомных нарушений, их связь с факторами неблагоприятного прогноза представляет большой интерес и оценивались во многих исследованиях с противоречивыми результатами. Аберрантная экспрессия CD56⁺, сочетание двух неблагоприятных факторов прогноза (CD56⁺, $FLT3$ -ITD) обнаружены и у больных с классической $t(8;21)$ (как единственной хромосомной аномалией), и в группе пациентов с St $t(v;8;21)$. Выделение группы больных ОМЛ с $RUNX1::RUNX1T1$ со сложными t и дополнительными хромосомными нарушениями необходимо для дальнейшего изучения прогностического значения этих цитогенетических изменений.

Таблица. Результаты СЦИ, FISH, наличие CD56 и $FLT3$ у пациентов со сложными транслокациями

		СЦИ	FISH $RUNX1T1::RUNX1$ (1F2R2G)	ИФТ	мутации $FLT3$ -ITD
#1	37	46,XY,t(5;8;21)(q33;q22;q22)[12]/46,XY[8]	+	CD56 ⁺	–
#2	36	46,Y,t(X;8;21)(p22;q22;q22)[7]	+	CD56 ⁺	+
#3	25	47,XY,+8,t(8;18;21)(q22;q22;q22),der(9)[cp7]/46,XY[13]	+	CD56 ⁺	–
#4	38	46,XX,der(21)t(8;21;9;13)(q22;q22;p23;q14)[20]	+	CD56 ⁺	–
#5	45	42–45,X,-X,odd(1)(p36),der(8)t(8;21;9)(q22;q22;q22),der(13),-21,-21 or der(21),+mar[cp6]/46,XX[14]	+	CD56 ⁺	–
#6		45,X,-X,t(8;15;21)(q22;q22;q22)[4]/45,idem,del(9)(q22)[9]/46,XX[7]	+	CD56 ⁺	–

Андреевская Е. А., Колесникова А. С.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

ГУЗ «Краевая клиническая больница», г. Чита

Введение. В современной медицине появились новые возможности дифференциальной диагностики МПН с учетом молекулярно-генетических и иммунологических достижений, позволяющих надежно дифференцировать опухолевые и реактивные нарушения кроветворения. Одновременно определились новые перспективы лекарственного контроля над заболеванием. Однако, несмотря на современные возможности медицины, МПН остаются сложными для диагностики, так как все заболевания этой группы

клинически могут начинаться однотипно — с проявлений миелопопролиферации.

Цель работы. Изучить эпидемиологию, клинико-лабораторные особенности хронических Ph-негативных миелопопролиферативных неоплазий в Забайкальском крае.

Материалы и методы. Истории болезней больных отделения гематологии ГУЗ «Краевой клинической больницы» г. Читы за период 2021–2023 гг.

Результаты и обсуждение. Проанализировано 55 первичных документов пациентов за 2021–2023 гг. Среди исследуемых на долю мужчин пришлось 29% (16), женщин — 71% (39). Средний возраст составил 62,4 года. В районах Забайкальского края проживает 23 человека (41,8%), в городе — 32 человека (58,2%). На долю работающего населения приходится 27, 3% (15). Истинная полицитемия (ИП) зарегистрирована в 43 случаях (78,2%), Первичный миелофиброз (ПМФ) — 9 (0,3%), вторичный миелофиброз — 3 (5,5%). Среди больных с Истинной полицитемией у 43 человек (100%) обнаружена мутация янус-киназы (JAK-2). У пациентов с ПМФ в 5 случаях (55,6%) обнаружена мутация JAK-2, в 1 случае обнаружена мутация CALR, в 3 случаях (33,3%) мутации не обнаружены. В 66,7% (2) у пациентов с вторичным миелофиброзом выявлена мутация CALR, в 33,3% (1) обнаружена мутация JAK-2. Цитогенетическое исследование костного мозга выполнено у 40 человек (72,7%), гистологическое исследование КМ-у 26 больных (47,2%). На долю ОНМК среди исследованных пришлось 12,7% (7), инфаркта миокарда 3,6% (2). Острые сосудистые катастрофы встречались чаще у больных с ИП, реже у больных с ПМФ. Среди 9 больных с ПМФ в 7 случаях (77,8%)

получают терапию руксолитинибом. Среди больных с ИП в 95% (41) случаев пациенты принимают препараты гидроксимочевины, в 5% (2) — препараты ацетилсалициловой кислоты. Зависимость от гемоэкспузий составляет у 45%. При анализе рисков тромбгеморрагических осложнений у больных ИП низкий риск зарегистрирован у 12 (26,7%) пациентов, промежуточный-17 (37,8%), высокий-14 (35,5%). У пациентов с ПМФ по прогностической шкале IPSS, IPSS+, DIPSS риск высокий в 89%. Среди сопутствующей патологии лидируют заболевания сердечно-сосудистой патологии (ИБС, ГБ) — 45 (81, 8%), реже встречались заболевания ЖКТ, дыхательной системы.

Заключение. В Забайкальском крае больше больных с МПН женского пола. Больше половины пациентов с МПН являются городскими жителями. Четверть больных относятся к работающему населению. Большую долю МПН занимают пациенты с истинной полицитемией, получающие терапию препаратами гидроксимочевины, что не отличается от общей популяции. Пациентам Забайкальского края проводятся обследования, регламентированные клиническими рекомендациями. Среди сопутствующей патологии лидируют заболевания сердечно-сосудистой патологии.

Андреев А. И., Михальцова Е. Д., Латышев В. Д., Лукина Е. А., Покровская О. С., Гальцева И. В., Сударики А. Б., Ковригина А. М., Дворник В. Н., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

ЛЕЧЕНИЕ МАСТОЦИТОЗА С ПОМОЩЬЮ АЛЛО-ТГСК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мастоцитоз — гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся усиленной пролиферацией тучных клеток с кожной и системной манифестацией. Патогенез заболевания обусловлен соматической мутацией в гене *c-KIT*, что приводит к фосфорилированию тирозинкиназы, нарушению апоптоза и чрезмерной активации пролиферации тучных клеток. Одним из показаний к трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток является сочетание системного мастоцитоза (СМ) с другими гематологическими заболеваниями.

Цель работы. Представить опыт проведения алло-ТГСК для лечения СМ, ассоциированного с хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ).

Материалы и методы. Представление клинического случая.

Результаты и обсуждение. Представлено клиническое наблюдение пациентки 43 лет, у которой в 2012 г. была выявлена умеренная спленомегалия, цитопенический синдром. В 2018 г. при обследовании в НМИЦ гематологии МЗ России отмечено увеличение селезенки до 280 мм, анемия, лейкопения. С диагностической целью была выполнена спленэктомия. По данным гистологического исследования селезенки была выявлена морфологическая картина, соответствующая системному мастоцитозу (наличие веретеновидных клеток с экспрессией CD 117, CD2, CD25 и триптазы). Клетки с экспрессией маркеров, что и в селезенке, были обнаружены при исследовании трепанобиоптата костного мозга. Выявлена специфическая мутация гена *c-KIT* в кодоне 816 (D816V), ассоциированная в 90% случаев у взрослых с мастоцитозом. Кроме того, с 2019 года в периферической крови пациентки, а также в миелограмме выявлен моноцитоз (моноциты в ПК $>3,1 \times 10^9/\text{л}$; моноциты в костном мозге 4,4%). В 2020 году при повторной

трепанобиопсии были обнаружены клетки моноцитоидной формы (CD14-позитивные), подобная морфологическая картина наблюдалась и по данным биопсии лимфатического узла. Гистологическая картина проведенных исследований определена как системный мастоцитоз, ассоциированный с заболеваниями из группы МПЗ — ХММЛ. В 2022 г. впервые была выявлена мутация SRSF2, подтвержден диагноз ХММЛ-0. Начата терапия мидостаурином и гидроксикарбамидом с эффектом в виде нормализации уровня лейкоцитов, сохранился моноцитоз в периферической крови до $3,22 \times 10^9/\text{л}$. Учитывая неблагоприятный прогноз заболевания 06.10.2023 была выполнена алло-ТГСК от неродственного полностью совместимого донора. Кондиционирование проводилось в режиме флударабин 180 мг/м²/бусульфид, 8 мг/кг, профилактика РТПХ: циклофосфамид 100 мг/кг, циклоспорин, микофенолата мофетил. Период нейтропении осложнился развитием мукозита, фебрильной лихорадкой.

Заключение. На +24 день алло-ТГСК в гемограмме восстановления лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$. При контрольном обследовании по данным миелограммы: бластные клетки 0,2%, примесь ДНК реципиента составляет 2%, при исследовании костного мозга клетки с мутацией D816V гена *c-KIT* не выявлены. По данным иммунофенотипирования клеток костного мозга подтверждена ремиссия ХММЛ. Полученные данные могут свидетельствовать о достижении ремиссии системного мастоцитоза, отсутствием признаков хронического миеломоноцитарного лейкоза через 30 дней после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток. Планируется повторное обследование для подтверждения ремиссии через 60 дней после трансплантации.

Антипова А. С., Баранова О. Ю., Ибрагимов А. М., Колбаская О. П., Лебедева Н.Б., Купрышина Н. А., Палладина А. Д., Ширин А. Д., Тумян Г. С.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ «ВЕНЕТОКЛАС+АЗАЦИТИДИН» (ВЕН+АЗА) В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ (ОМЛ) В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Введение. Венетоклас в комбинации с азацитидином зарегистрирован для лечения пациентов с впервые диагностированным (ВД) ОМЛ, которым не показана интенсивная химиотерапия (ИХ) в связи с сопутствующими заболеваниями или пожилым возрастом. Кроме того, в последнее время показано, что венетоклас в комбинации с гипометилирующими агентами имеет преимущество у пациентов ОМЛ разного возраста в группе высокого риска — неблагоприятные цитогенетические и молекулярно-генетические аномалии;

вторичные ОМЛ, связанные с предшествующей химио- и лучевой терапией или «трансформировавшиеся» из МДС/ХМПЗ.

Цель работы. Оценить эффективность применения схемы ВЕН+АЗА в лечении пациентов ОМЛ не кандидатов для ИХ, а также в других клинических случаях (при р/р ОМЛ, вторичный ОМЛ).

Материалы и методы. В настоящий анализ включен 21 пациент ОМЛ, которому проводилась терапия ВЕН+АЗА в отделении противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в период с декабря 2020 г. по ноябрь 2023 г., из которых 14 — ВД ОМЛ, 5 пациентов с р/р ОМЛ (в том числе 1 после алло-ТГСК), 1 пациентка с вторичным ОМЛ после МДС, связанного с предшествующей терапией, и 1 пациент, которому ВЕН+АЗА проводилась в качестве деинтенсификации в связи с осложнениями, развившимися на фоне ИХ и невозможностью ее продолжать. Медиана возраста в группе ВД ОМЛ составила 62,5 (43–74) лет, при этом 71% больных старше 60 лет. Медиана наблюдения за пациентами 10 месяцев (1–37,5). На момент анализа продолжали терапию 6 больных этой группы. Медиана возраста в группе р/р ОМЛ составила 33 года (1960). Включены пациенты после ИХ (3), алло-ТГСК (1), малых доз цитарабина (МДЦ, 1).

Результаты и обсуждение. Полная ремиссия (ПР) в группе ВД ОМЛ зарегистрирована у 11 (78,5%) пациентов. У большинства пациентов (81%) ПР достигнута после 1 курса ВЕН+АЗА. Индукционная летальность составила 14,2% (2 из 14). Рецидивы диагностированы у 5 пациентов (45%), все они впоследствии погибли от ОМЛ. Показатели выживаемости в группе ВД ОМЛ: 3-летняя ОВ 31%, медиана ОВ 19

мес; 3-летняя БРВ 37%, медиана БРВ 17 мес. У двоих пациентов (64 и 67 лет) обсуждается возможность выполнения алло-ТГСК в ПР. В группе р/р ОМЛ ПР достигнута у 3 пациентов, все — из группы ИХ, 2 из них выполнена алло-ТГСК, оба в раннем периоде, 1 пациентка на этапе подготовки к алло-ТГСК. 1 пациент, исходно после МДЦ, погиб. Пациентка с рецидивом после алло-ТГСК получает поддерживающую терапию вне ремиссии. У пациентки 33 лет с вторичным ОМЛ достигнута ПР с неполным восстановлением показателей крови после 1 курса ВЕН+АЗА. Запланирована алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора. Единственный пациент, которому терапия ВЕН+АЗА проводилась в качестве деинтенсификации после ИХ с учетом высокого риска летальности от осложнений, выбыл из-под наблюдения в ПР после 2 курсов терапии ВЕН+АЗА.

Заключение. Полученные результаты этого популяционного анализа соответствуют данным регистрационного исследования. Необходимо рассматривать вопрос о выполнении алло-ТГСК в качестве консолидации первой ремиссии у тех пациентов, у кого она может быть выполнена.

Аракелян А. В.¹, Семенова А. А.¹, Тумян Г. С.^{1,2}, Шпирко В. О.¹, Кичигина М. Ю.¹, Заводнова И. З.¹, Трофимова О. П.¹,
Парамонова Е. В.¹, Ключагина Ю. И.¹, Тулицына Д. Н.¹, Ибрагимов А. М.¹, Рамазанова С. Ф.¹, Кошкина У. Г.¹, Субботин А. С.¹,
Сенченко М. А.¹, Османов Е. А.¹

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ (ТИМИЧЕСКОЙ) В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ²ФГАОУ «ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) является агрессивной злокачественной опухолью, которая характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением заболевания. Стандартом лечения рецидивирующей/рефрактерной (р/р) ПМВКЛ остается высокодозная химиотерапией с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых кроветворных (ауто-ТГСК). Вместе с тем у значительной части больных опухоль оказывается химиорефрактерной к различным режимам второй линии терапии. Эффективность и безопасность ингибиторов контрольных иммунных точек в монорежиме или комбинации с брентуксимабом ведотином изучалась в ряде исследований 1–2 фазы. Высокая частота ответов (ЧОО 74%, ПР 40%) [Zinzani P. 2023] подтверждает целесообразность использования этой комбинации в качестве «мостика» перед ауто-ТГСК.

Цель работы. Изучение эффективности новых комбинированных режимов (стандартная химиотерапия + ниволумаб и/или брентуксимаб ведотин) для лечения р/р ПМВКЛ.

Материалы и методы. Всего в анализ было включено 22 пациента (17 женщин) с медианой возраста 35 лет (20–48 лет), которые имели рецидивирующее ($n=18$) или рефрактерное течение заболевания после антрациклин-содержащих режимов иммунохимиотерапии (RCHOP, R-DA-EPOCH). 5 больным (23%) ранее проводилась лучевая терапия. В качестве подготовки к ауто-ТГСК больные получали 2–3 курса химиотерапии второй линии: R-DHAP (41%), R-ICE (45%), R-BeGeV (32%), R-B (27%). 5 больным (23%) применялась комбинация ниволумаба с иммунохимиотерапией (Nivo+R-CT),

медиана проведенных курсов — 2 (диапазон 1–9). 14 пациентов (64%) получили режим с включением ниволумаба и брентуксимаб ведотина в комбинации с химиотерапией (Nivo+Bv+R-CT): медиана — 3 курса (диапазон 1–5). С целью оценки эффекта после 2–3 курсов выполнялось ПЭТ/КТ. В тех случаях, когда был достигнут полный метаболический ответ, проводился сбор периферических стволовых кроветворных клеток с последующей ауто-ТГСК. Те же больные, у которых противоопухолевый эффект был недостаточным, получали другую «salvage» режим. Медиана линий «salvage» терапии — 3 (1–7).

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения 22 месяца частота общего ответа составила 77% (17 больных), при этом у 63% (14) достигнут полный метаболический ответ (DC1–3). В качестве консолидации достигнутого эффекта 9 из 14 больных (64%) выполнена трансплантация ГСК (8 ауто-ТГСК и 1 алло-ТГСК), 8 (57%) — получили лучевую терапию. 2-летняя выживаемость без прогрессирования после констатации р/р ПМВКЛ составила 42% (медиана 10 мес.), 2-летняя общая выживаемость — 70% (медиана не достигнута). Все больные, которым удалось выполнить ТГСК, к настоящему анализу живы без признаков болезни.

Заключение. Опубликованные ранее результаты ретроспективных исследований свидетельствуют о низкой эффективности «salvage» терапии у больных с р/р ПМВКЛ: общий ответ составлял 25%, 2-летняя ОВ после констатации рецидива не превышала 15% [Kuruvilla J, 2008]. Результаты нашей работы демонстрирует высокую эффективность комбинации Nivo+Bv+R-CT, которая может служить «мостиком» к последующей ауто-ТГСК.

Арутюнян Н. К., Соловьев М. В., Соловьева М. В., Иругова Э. З., Крайзман А. А., Абакумова А. В., Старцев А. А., Мамаева Е. А.,
Иргискин А. А., Менделеева Л. П.

АПЛАЗИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ У ПАЦИЕНТКИ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Аплазия кроветворения на фоне ремиссии множественной миеломы (ММ) — редкое событие. Основными причинами развития цитопении являются гематологическая токсичность противомиеломных препаратов, вирусные инфекции, вторые гематологические заболевания.

Цель работы. Описать клинический случай, демонстрирующий развитие аплазии кроветворения на фоне полной ремиссии ММ.

Материалы и методы. В октябре 2022 года у 64-летней женщины диагностирован перелом средней трети правой бедренной кости,

выполнен интрамедуллярный остеосинтез. На основании наличия плазмоклеточного субстрата в биоптате правой бедренной кости, распространенного остеодеструктивного процесса, массивных плазмочитов в костях таза в феврале 2023 года верифицирован диагноз ММ. В сыворотке моноклональная секрция Аκ 16,8 г/л. После индукционного этапа, включающего 3 курса VRD и 2 курса IxARD, достигнута полная ремиссия заболевания. В промежутке между первым и вторым курсом IxARD проведена мобилизация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) по схеме: ЦФ 4 г/м² + Г-КСФ 5

мкг/кг, заготовлено $14,4 \times 10^6$ /кг CD34⁺ клеток. В августе 2023 года, через 2 недели после завершения 2-го курса IxaRD, поступила для выполнения трансплантации аутологичных ГСК. В гемограмме анемия средней степени — гемоглобин 92 г/л, лейкопения $3,76 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения 80×10^9 /л. В течение одной недели пребывания в стационаре отмечено дальнейшее усугубление лейкопении вплоть до развития агранулоцитоза ($0,21 \times 10^9$ /л), глубокой тромбоцитопении и анемии, развилась трансфузионная зависимость. По данным миелограммы и трепанобиоптата морфологическая картина тотальной аплазии кроветворения. Исключены рецидив ММ, МДС, острый лейкоз, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, гемофагоцитарный синдром, вирусные инфекции (ЦМВ, ВЧГ-6, парвовирус В19, гепатиты В и С, ВИЧ). Введение Г-КСФ 5 мкг/кг в течение 7 дней без эффекта. Состояние пациентки осложнилось двусторонней пневмонией, проводилась массивная антимикробная терапия. Учитывая глубокую и длительную (10 дней) панцитопению, выполнена трансфузия ауто-ГСК в дозе $7,2 \times 10^6$ /кг CD34⁺ клеток. Общий период агранулоцитоза составил 22 дня, гранулоцитарный росток

восстановился на 12 день после трансфузии, тромбоцитарный росток — на 18 день.

Результаты и обсуждение. У нашей пациентки период индукционного этапа не сопровождался гематологической токсичностью, а пик аплазии констатирован через три недели после завершения терапии. С наибольшей долей вероятности, глубокая и продолжительная аплазия кроветворения была обусловлена применением схем лечения, включающих сочетание ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов, высокодозного циклофосфамида и Г-КСФ. С. А. Dasanu et al. [2009] описали развитие панцитопении на фоне приема леналидомида, которая регрессировала при отмене препарата. Авторы расценили данное состояние как апластическую анемию, связав это с иммуноопосредованным действием леналидомида.

Закключение. Клинический ответ в виде восстановления трех ростков кроветворения был получен после введения заготовленных ранее ауто-ГСК без предшествующей химиотерапии. Проводится динамический мониторинг за пациенткой, сохраняется полная ремиссия ММ, противоопухолевая терапия не проводится.

Афанасов А. О., Чавынчак Р. Б. Пономарев Р. В., Лукина Е. А.

ЛОЖНЫЙ ДИАГНОЗ МДС У БОЛЬНОЙ С В₁₂-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В₁₂-дефицитная анемия является одним из наиболее распространенных вариантов анемий. Тяжелые случаи В₁₂-дефицитной анемии протекают с глубокой панцитопенией вследствие развития обратимой костномозговой недостаточности и выраженной дисплазии кроветворения, что, при отсутствии настороженности в отношении дефицитного состояния, может быть ложно интерпретировано как проявление апластической анемии, миелодиспластического синдрома и даже острого лейкоза.

Цель работы. Продемонстрировать необходимость обследования на предмет В₁₂-дефицитного состояния у пациентов с панцитопенией и миелодисплазией.

Материалы и методы. Пациентка 63 лет с панцитопенией в гемограмме.

Результаты и обсуждение. Больная М, 63 лет, направлена в НМИЦ гематологии с подозрением на миелодиспластический синдром (МДС). Из анамнеза известно, что легкая анемия отмечалась с детства; с возраста 20 лет — углубление анемии и развитие аллергических реакций на продукты питания и лекарственные препараты, в том числе пероральные препараты железа. В возрасте 50 лет выполнена гистерэктомия по поводу миомы матки. С этого времени больная получала заместительные трансфузии эритроцитной взвеси с частотой 2–3 раза в год на протяжении 13 лет; показатели гемоглобина варьируют в пределах 70–75 г/л, в течение последнего года к анемии присоединились глубокая лейко- и тромбоцитопения. По результатам обследования в НМИЦ гематологии: анемия тяжелой степени (гемоглобин 57 г/л) носит гиперхромный макроцитарный характер и сочетается с глубокой тромбоцитопенией (31×10^9 /л) и гранулоцитопенией (лейкоциты $1,75 \times 10^9$ /л); индекс продукции ретикулоцитов 0,52; в миелограмме — мегалобластический

тип кроветворения; сывороточная концентрация кобаламина резко снижена (11 пг/мл при норме 180,0–914,0 пг/мл); антитела против внутреннего фактора Касла не выявлены; данных за неопластический процесс не выявлено. Установлен предварительный диагноз В₁₂-дефицитной анемии, начато лечение цианокобаламином 200 мкг/сутки внутривенно. Через 7 дней лечения зарегистрированы ретикулоцитарный криз (количество ретикулоцитов повысилось с 40 тыс. до 205 тыс/мкл), повышение гемоглобина до 75 г/л и тенденция к нормализации показателей лейкоцитов и тромбоцитов. Контроль состояния метаболизма железа выявил снижение концентрации сывороточного ферритина с 66 до 11 нг/л и повышение исходно нормального показателя ОЖСС, что свидетельствовало о развитии дефицита железа на фоне восстановления нормального эритропоэза и потребовало коррекции внутривенным препаратом железа, инфузия которого прошла без побочных реакций. Через 15 дней пациентка была выписана с показателями гемоглобина 88 г/л, тромбоцитов 287×10^9 /л, лейкоцитов $5,8 \times 10^9$ /л и рекомендацией продолжить амбулаторное лечение цианокобаламином (1000 мкг/день внутрь) по месту жительства.

Закключение. Приведенный клинический случай демонстрирует недостаточную осведомленность врачей о возможных гематологических масках дефицита витамина В₁₂, а именно: возможности развития глубокой 3-ростковой цитопении, имитирующей МДС. Вероятной причиной которого явилась строгая диета, которой больная придерживалась из-за аллергических реакций на многие продукты питания. В свете данного клинического наблюдения уместно вспомнить известную философскую мудрость, которая гласит: «Более простые объяснения с большей вероятностью будут правильными; избегайте ненужных или неправдоподобных предположений».

Ахмерзаева З. Х., Васильева А. Н., Лучкина В. К., Абдулпатахов А. Ш., Овсянникова Л. С., Братухина М. М., Юрьев И. С., Шухов О. А., Петрова А. Н., Алешина О. А., Кузьмина Л. А., Туркина А. Г., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ОПЫТ ТЕРАПИИ РАННИХ БЛАСТНЫХ КРИЗОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Использование ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в корне изменило выживаемость больных с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ). Продолжительность жизни больного с ХМЛ можно сопоставить с общепопуляционной выживаемостью при оптимальном ответе на ИТК. Однако, остается проблемой прогрессирование болезни до фазы бластного криза (БК) на ранних этапах лечения (3–5%), что в свою очередь требует смены ИТК, проведение химиотерапии и выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (ТГСК).

Цель работы. Представить опыт терапии серии случаев больных с бластным кризом ХМЛ.

Материалы и методы. В анализ включено 10 пациентов ХМЛ: трое больных с дебютом в БК, один в фазе акселерации (ФА), 6-в хронической фазе (ХФ) в группе низкого риска по критериям ELTS. Прогрессирование до БК произошло в первые 14 месяцев терапии, медиана составила 7 мес. Все пациенты наблюдаются в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2019 г. по настоящее время. БК диагностировался при наличии бластов в костном мозге

более 30%. У 6 пациентов был установлен миелоидный БК, у 3 — лимфоидный, у 1БК со смешанным иммунофенотипом. Медиана возраста 31 г (22–46), м/ж: 8/2. Медиана лейкоцитов в дебюте БК $32 \times 10^9/\text{л}$ (4,4–165), тромбоцитов — $52 \times 10^9/\text{л}$ (22252), Hb — 96 г/л (68–129). Предшествующей терапией до развития БК у 5 пациентов был иматиниб, у 1 — иматиниб/нилотиниб, у 1 в ФА — дазатиниб, 3 больных потенциально ИТК не получали. При лимфоидном/смешанноклеточном БК проводилась ПХТ по протоколу «ОЛЛ-2012m», при миелоидном-курсе «7+3» на фоне последовательной смены ИТК (от 0 до 3 линии). Мутации гена *bcr/abl* были выявлены у 40% (Q252H, делеция 7 экзона ABL; Q252H, F359V, M244V; T315I). Дополнительные хромосомные аномалии в Ph⁺ клетках (ДХА) обнаружены в 50% (der 22 хр, +Y, трисомия 4,6,8,10,12,13,14,15,19, тетра-сомия 21; субклон с del(3)(p10); трисомия 9, 22 или дупликация локусов ABL/9q34 и BCR/22q11; увеличенные спутники на коротком плече хромосомы 15; +3, +8, +13, +14, +19, +der (22)). Все пациенты без экстрамедуллярных поражений. У всех больных определялся химерный транскрипт *bcr/abl* тип p210.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристики пациентов	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Фаза в дебюте	ХФ	ХФ	ХФ	ХФ	ХФ	ХФ	ФА	БК	БК	БК
Лучший ответ на ИТК до прогрессии	ПГО	МЦО	ПГО	ПГО	ПГО	ПГО	БМО	–	–	–
Время до прогрессии в БК, мес.	7	5	7	14	13	4	15	–	–	–
Прогрессия в БК, вариант	МБК	МБК	МБК	ЛБК	ЛБК	МБК	МБК	ЛБК	Смешанный БК	МБК
Курс ПХТ+ИТК	«7+3»+ Дазатиниб Нилотиниб Понатиниб	«7+3»+ Дазатиниб Малые дозы цитарабина	Понатиниб+вентоклакс, 7+3+Асциминиб № 2, Понатиниб	«ОЛЛ-2012m»+ Дазатиниб Бозутиниб	«ОЛЛ-2012»+ Дазатиниб	Нилотиниб Дазатиниб Бозутиниб «7+3»+Понатиниб	Понатиниб	«ОЛЛ 2012»+Иматиниб Дазатиниб Нилотиниб Понатиниб+вентоклакс	«ОЛЛ-2012m»+ Иматиниб Дазатиниб	«7+3»+ Иматиниб Нилотиниб
Ответ на ПХТ+ИТК	БМО	БМО	БМО	БМО	ГМО	ПЦО	ПГО	БМО	БМО	ПЦО
Длительность наблюдения в мес. от БК до ТКМ	3	8	7	4	6	– (10 мес наблюдения)	2	8	6	9
ТКМ+ИТК	алло-ТГСК нилотиниб	алло-ТГСК № 2 Дазатиниб	алло-ТГСК	алло-ТГСК	алло-ТГСК нилотиниб	Был инициирован поиск донора Понатиниб	алло-ТГСК Понатиниб	алло-ТГСК	алло-ТГСК № 2 Бозутиниб	алло-ТГСК №3
Длительность наблюдения в мес после ТКМ	10	6,5	6,5	менее 1 мес	35	–	19	менее 1 мес	4	23
Текущий статус заболевания	ГМО	ГМО	ГМО	БМО	ГМО	БК (ПХТ)	ГМО	БМО	ГМО	ГМО
Статус жизни	жив	жив	жив	жива	жива	жив	жив	жив	жив	жив

МБК — миелоидный бластный криз, ЛБК — лимфоидный бластный криз, ПГО — полный гематологический ответ, МЦО — малый цитогенетический ответ, ПЦО — полный цитогенетический ответ.

Ахметзянов Ф. Ш.¹, Караманян А. В.¹, Хусаинова Г. Н.²

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ

¹ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ, ²ГАУЗ РКВД МЗ РТ им М.З. Сигала, г. Казань

Введение. В данной работе проведен анализ клинко-гистологических особенностей неходжкинской лимфомы (НХЛ) и зависимость результатов лечения НХЛ от постановки диагноза и времени начала лечения.

Цель работы. Оценить взаимосвязь результатов лечения с моментом постановки диагноза и началом лечения.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ выживаемости пациентов разного возраста с различными типами и подтипами неходжкинских лимфом, пролеченных в отделении химиотерапии, в зависимости от момента установления диагноза до начала лечения. До проведения лечения все пациенты прошли обследование ПЭТКТ. Пациенты были разделены на две формы: фолликулярные, агрессивные.

Результаты и обсуждение. В нашем исследовании время от постановки диагноза до начала лечения является важным

Результаты и обсуждение. У всех пациентов после проведения курсов ПХТ в сочетании с ИТК 2–3 поколения достигнута ремиссия ХМЛ с оптимальным ответом. Медиана поиска донора составила 6 мес. Выполнить ТГСК удалось 9 пациентам, из которых 6 родственные, 3 неродственные. У 1 больного в процессе поиска донора отмечено повторное развитие БК. После проведения ТГСК у 7 пациентов достигнут глубокий молекулярный ответ (ГМО), два пациента в раннем посттрансплантационном периоде (ГМО не оценен). У 4 пациентов после ТГСК прием ИТК возобновлен через 2 мес, у одного больного с связи с потерей большого молекулярного ответа (БМО) через 1 мес., у 1 пациента в связи с панцитопенией и ГМО прием ИТК не проводится, 2 больных в раннем периоде после ТГСК. Троим пациентам понадобилось выполнение повторных ТГСК. Выживаемость без прогрессии при медиане наблюдения 11 мес составила 90%.

Заключение. Всем молодым сохранным пациентам с БК ХМЛ после достижения второй ХФ показано выполнение аллогенной ТГСК. Некоторые пациенты требуют проведения повторных аллогенных ТГСК. Все 10 пациентов на сегодняшний день живы, наблюдение продолжается.

фактором риска, независимый от других клинических характеристик. Пациенты с агрессивной лимфомой, начавших лечение в течение первого месяца после установления диагноза, наблюдались более высокие показатели одногодичной выживаемости, по сравнению с больными, получавшими лечение через два месяца и через три месяца после установления диагноза, 74,5, 61,9 и 41,3% соответственно. Пациенты с фолликулярной лимфомой, поступивших на лечение в течение одного, двух, трех и свыше трех месяцев соответствующие показатели были 89,0; 71,4; 70,3; 63,6%.

Заключение. Таким образом, время до начала лечения может служить хорошим показателем при учете и определении начала лечения в зависимости агрессивности лимфом, которая до сих пор остается неучтенной в МПИ несмотря на то, что индекс включает в себя общее состояние, клиническую стадию заболевания, общий и биохимический анализы крови.

Ачилова О. У.¹, Каюмов А. А.², Дроков М. Ю.³, Махмадалиева Г. З.²

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА В УЗБЕКИСТАНЕ

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, ²РСНПМЦГ, ³ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация стволовых клеток от донора является для многих пациентов с лейкозами хорошим решением в борьбе

с болезнью. К настоящему времени в мире производится более 50 тысяч трансплантаций костного мозга в год, а в Узбекистане значимой датой

в аллотрансплантации явилось начало 2023 год. Совместно с НМИЦ гематологии г. Москва и при поддержке МЗРУЗ начата работа по развитию аллогенной трансплантации костного мозга в стране.

Цель работы. Описание случая проведения родственной трансплантации костного мозга у пациента с острым миелобластным лейкозом в Узбекистане.

Материалы и методы. Пациент 36 лет диагнозом острый миелобластный лейкоз. Диагноз установлен согласно стандартам. На FISH-B 19% клеточных ядер выявлены дополнительные сигналы гена *cMYC*-8q24-трисомия, в 9% выявлены IGH-I4q32-трисомия 14, в 29% выявлена перестройка IGH, в 28% дополнительные сигналы гена *MLL*--11q23, трисомия 11, в 6% выявлена перестройка гена *MLL*, 44% выявлен *del(5q31.2)*, 35% *del(7q31.2)*, BCR-ABL.PML-RARa не выявлены. Получил курса ПХТ «7+3», «AZA-IDA-ARA-C». Достигнута ремиссия заболевания. Учитывая многочисленные мутации, пациент выделен в группу высокого риска и рекомендована алло-ТКМ.

Результаты и обсуждение. В сборе семейного анамнеза у пациента имеется родной брат и сестра. При HLA типировании пациента и его сиблингов HLA-A 20:01:01:01, HLA-B 40:01:01:01, HLA-DQB1 02:01:01:01 подходящим явился родной брат. Режим стимуляции костного мозга для мобилизации клеток выбран гранулоцитарно стимулирующий фактор (ГКСФ) 10 мкг/кг/сут. На 5-й день мобилизации стволовых клеток у донора viable CD34⁺ клеток было 54 кл/мкл. За 1 сеанс сбора выделено 6×10⁹/кг стволовых клеток. Донор после

донации клеток чувствовал себя хорошо и был выписан на 2-й день после афереза. Режим кондиционирования 7-дневный FLUMEL — флударабин 30 мг/м² 7 дней, мельфолан 100 мг/м² 2 дня. На 8-й день введены стволовые клетки донора. Период аплазии костного мозга длился 17 дней. На 17 день произошел рост клеток (инграфман) донора. При этом химеризм (замещение клетками донора) 99%. Период аплазии протекал с подъемом температуры тела до 38–39 градусов, из очагов инфекции был кандидоз полости рта и контаминация ЦВК стафилококком. ЦВК заменен, кандидоз пролечен каспафунином в начальной дозе 100 мг в/в кап, затем 50 мг в/в кап — 2 недели. Проводилась антибактериальная терапия по чувствительности, антивирусная терапия валацикловир 500 мг — 2 раза в день с момента начала терапии. Из угрожающих жизни осложнений у пациента произошел приступ пароксизмальной синусовой тахикардии на 12-й день, который был успешно купирован реанимационной командой РСНМПЦГ. Пациент находится на комбинированной иммуносупрессивной терапии — селсепт 1500 мг — 2 раза в день, циклоспорин А 200 мг — 2 раза в день. Уровень циклоспорина в крови отслеживается ежедневно. Уровень самостоятельности и качество здоровья субъективно пациент оценивает хорошо, не имеет никаких жалоб.

Заключение. Острый миелобластный лейкоз, особенно высокого риска, у молодых пациентов сопровождается высокой летальностью. Несомненно, независимо от условий необходимо проводить аллотрансплантацию для пациентов, используя любой шанс для сохранения жизни.

Ачилова О. У.¹, Каюмов А. А.², Дроков М. Ю.³, Махмадалиева Г. З.²

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ НА АЛЛО-ТКМ В УЗБЕКИСТАНЕ

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, ²РСНМПЦГ, ³ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация костного мозга относительно молодая отрасль гематологии, которая тем не менее очень стремительно развивается. Выживание пациентов после трансплантации совершенно невозможна без вспомогательных методов оценки и коррекции возможных осложнений. Самым частым и опасным осложнением являются инфекционные осложнения, которые требуют тщательного исследования флоры в организме больного.

Цель работы. Исследование микробиологического профиля пациентов при трансплантации костного мозга в Узбекистане.

Материалы и методы. Исследование проводилось в отделении трансплантации РСНМПЦГ РУз. В исследование включены 6 пациентов во время аллогенной трансплантации костного мозга. Бактериологическое исследование проводилось каждому пациенту до трансплантации, затем каждый раз при возникновении признаков инфекционного синдрома.

Результаты и обсуждение. У пациентов, поступивших на аллотрансплантацию до начала процедуры ТКМ были взяты образцы крови, мочи, мазки из зева и прямой кишки на определение микрофлоры. У 4 из 6 пациентов был определен рост флоры из прямой кишки *E. coli* в количестве 10×3, из зева *Staphylococcus epidermitis* в количестве 10×4, в культурах крови роста микрофлоры не было обнаружено. Во время миелотоксического агранулоцитоза из крови 2 пациентов высеяно *Staphylococcus haemolyticus* в концентрации 10×6, при этом микроорганизмы были чувствительны ко всем антибиотикам цефалоспоринового ряда в минимальной подавляющей концентрации (МПК) 0,12–0,4 мкг/мл, что говорит о высокой чувствительности микроорганизмов. У 4 пациентов

высеяна из зева высеяна *Candida albicans* 10×6, чувствительная ко всем антифунгальным препаратам в МПК 0,4–1,7 мкг/л. У 2 пациентов высеяна из зева и прямой кишки *Candida krusei* 10×7, устойчивая к флюконазолу и вариконазолу, но чувствительная к амфотерицину В в МПК 1,3–2,3 мкг/мл. У 1 пациента с тяжелой пневмонией уже на 47 день после алло-ТКМ обнаружена *Klebsiella pneumoniae* в количестве 10×9 из зева и крови, с устойчивостью к цефалоспорином, меропенемам, левофлоксацину, аминогликозидам. Единственным препаратом с чувствительностью МПК 1,2–1,3 мкг/л являлся пиперацillin+тазобактам. Во время миелотоксического агранулоцитоза у 2 пациентов на 10-й день после ТКМ, определены редкие возбудители *Acinetobacter baumannii* в количестве 10×6, *Morganella morganii* 10×5 из зева, с чувствительностью к МПК меропенему в МПК 0,8–1,3 мкг/мл, левофлоксацину в МПК 0,2–0,4 мкг/мл. У 3 пациентов в начале терапии встречались монокультуры условно патогенных микроорганизмов *E. coli*, *Enterococcus faecium* из прямой кишки и *Staphylococcus epidermitis* из зева. В более поздние сроки после ТКМ флора представляла собой смешанные культуры из 2,3, иногда из 4 видов возбудителей.

Заключение. Данные исследования показали, что бактериальная контаминация неизбежна у пациентов с алло-ТКМ. В этом случае хорошим подспорьем является заранее известная флора каждого пациента, что позволяет прогнозировать возможные сценарии развития инфекционных осложнений. Обнадешивает и то, что в Узбекистане пока не обнаружено полирезистентной флоры, возможно это связано с небольшим количеством пациентов или с относительно недолгим сроком становления трансплантации.

Аюбова Б. И., Бондаренко С. Н., Смирнова А. Г., Жоголев Д. К., Бабенко Е. В., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

РЕФРАКТЕРНЫЙ/РЕЦИДИВНЫЙ ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ С ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕМТУЗУМАБА ОЗОГАМИЦИНА

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

Введение. Экстрамедуллярное поражение (ЭМ) при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) диагностируется не более чем в 10% случаев в дебюте заболевания, при этом для пациентов с рефрактерным/рецидивным (РР) ОМЛ, в частности, после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТКМ), частота ЭМ достигает 30%. Наличие ЭМ ассоциируется с меньшей частотой ответа на химиотерапию (ХТ). Таким образом, изучение эффективности

таргетной терапии для пациентов с ЭМ, особенно при Р/Р ОМЛ, является перспективной стратегией.

Цель работы. Оценить эффективность терапии гемтузумабом озогамидином у пациентов с Р/Р ОМЛ и наличием ЭМ.

Материалы и методы. За период с 2017 по 2023 год из проанализированных 152 пациентов с Р/Р ОМЛ, ЭМ наблюдались у 31 (20%). Медиана возраста была 34 (18–68) года. Первичнорефрактерный

ОМЛ с ЭМ диагностирован у 9 (29%) пациентов, рецидив — у 22 (71%), при этом ранний рецидив был у 16 (73%), рецидив после алло-ТГСК — у 9 (29%). Большинство пациентов — 14 (45%), имели нормальный кариотип, из которых 7 были с FLT3mut/NPM1mut. СВФ ОМЛ был у 7 (23%). Преимущественно наблюдались пациенты с комбинированным поражением костного мозга и ЭМ — 24 (77%), изолированное ЭМ — 7 (23%). Миеломоноцитарный вариант ОМЛ был самым частым — 13 (42%). Все пациенты получили ХТ с фракционированным введением гемтузумаба озогамидина (ГО): высокодозная (ВДХТ) была у 21 (68%), неинтенсивная ХТ (НиХТ) — 10 (32%) (таблица).

Результаты и обсуждение. Общий ответ (ОО) был достигнут у 21 (68%) (95% ДИ: 49–83): полная ремиссия — 15 (48%), ремиссия без восстановления — 3 (10%), частичная ремиссия — 3 (10%). Частота ОО была выше при терапии ГО и ВДХТ, чем при ГО и НиХТ — 67,7% против 32,3%, $p=0,04$. Возраст, пол, генетические аномалии не показали статистически значимого влияния на частоту ОО. Летальность, ассоциированная с терапией, составила 6,5% (95%ДИ: 1,9–21,1). Причины смерти: инфекционные — 1, геморрагические осложнения — 1. При этом не было зафиксировано ни одного случая синусоидального обструктивного синдрома при фракционированном введении ГО. Алло-ТГСК была реализована после терапии у 10 (32%): родственная — 3, неродственная — 3, гаплоидентичная — 4. У одного пациента выполнена в активном заболевании (с летальным исходом в раннем посттрансплантационном периоде). Медиана времени от ОО до алло-ТГСК была 63 (36–130) дней. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 6,4 мес. (95%ДИ: 4,8–8,0), однолетняя ОВ — 48,4% (95%ДИ: 30,2–66,9). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) для пациентов с ОО была 5,3 мес. (95%ДИ: 3,8–6,8), однолетняя БРВ — 47,6% (95%ДИ: 25,7–70,2). Независимое положительное влияние на бессобытийную выживаемость (БСВ) оказало достижение ОО (ОР 0,16; 95%ДИ: 0,06–0,41, $p<0,001$). Выполнение алло-ТГСК после достижения ОО позволило достичь медиану БСВ в 4 мес. против 2 мес. без трансплантации (ОР 0,5; 95% ДИ: 0,19–1,24; $p=0,13$). При этом статус ОМЛ, генетические изменения, не продемонстрировали своего значимого влияния на БСВ.

Заключение. Анализ продемонстрировал высокую эффективность фракционированного введения ГО в комбинации с ХТ пациентов с Р/Р ОМЛ и наличием ЭМ, что дает реальный шанс на улучшение исходов у данной когорты.

Таблица. Характеристика пациентов

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Женский	14	45,2	27,3–64,0
	Мужской	17	54,8	36,0–72,7
Генетическая группа риска (ELN)	Благоприятная	7	22,6	9,6–41,1
	Промежуточная	18	58,1	39,1–75,5
	Неблагоприятная	6	19,4	7,5–37,5
Кариотип	СВФ-ОМЛ	7	22,6	9,6–41,1
	Нормальный	14	45,2	27,3–64,0
	Моносомный/комплексный	6	19,4	7,5–37,5
Статус ОМЛ	Другие	4	12,9	3,6–29,8
	Первично-рефрактерный	9	29,0	14,2–48,0
	Рецидив	22	71,0	52,0–85,8
Время развития рецидива	Ранний	16	72,7	49,8–89,3
	Поздний	6	27,3	10,7–50,2
ЭМ в дебюте заболевания	Да	7	22,6	9,6–41,1
	Нет, только в рецидиве	24	77,4	58,9–90,4
Поражение костного мозга	Нет	16	51,6	33,1–69,8
	Да	15	48,4	30,2–66,9
Локализация ЭМ до терапии	Нервная система	9	29,0	14,2–48,0
	Генерализованная лимфаденопатия	6	19,4	7,5–37,5
	Репродуктивные органы	2	6,5	0,8–21,4
	Кожа	3	9,7	2,0–25,8
	Опорно-двигательная система	3	9,7	2,0–25,8
Предшествующая терапия	Мягкотканые образования	8	25,8	11,9–44,6
	Только индукционные курсы ХТ	5	16,1	5,5–33,7
	ВДХТ или вторая линия	17	54,8	36,0–72,7
Варианты терапии	Предшествовавшая алло-ТГСК	9	29,0	14,2–48,0
	ГО с неинтенсивной ХТ	10	32,3	16,7–51,4
	ГО с высокодозной ХТ	21	67,7	48,6–83,3

Аюбова Б. И.¹, Бондаренко С. Н.¹, Смирнова А. Г.¹, Комаров И. В.¹, Дворецкий С. Ю.¹, Гусак А. А.², Байков В. В.², Кулагин А. Д.²

УСПЕШНАЯ ТЕРАПИЯ В-ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА И ЦЕНТРАЛЬНОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКИХ

¹НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, ²ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Увеличение продолжительности жизни онкологических пациентов, закономерно ведет к росту первично-множественной неоплазией (ПМН). В настоящий момент нет строгих критериев диагноза и алгоритма лечения при ПМН. Учитывая повышение частоты ПМН в старшей возрастной группе, и часто связанное с этим ограничение в агрессивных методах лечения, внедрение таргетных препаратов в современную противоопухолевую терапию может оказать свой положительный вклад.

Цель работы. Продемонстрировать опыт успешного лечения пациента с В-острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ) и центральным плоскоклеточным раком легкого.

Материалы и методы. Пациент мужчина 66 лет с верифицированным в январе 2017 г. на основании биопсии костного мозга (68%), данных ИФТ диагнозом В-ОЛЛ. Индукционная терапия: протокол «ОЛЛ-2016». Пациенту проведены: префаза, I–II фазы индукции, I–III консолидации, курсы поддержки № 5. В феврале 2017 г. достигнута первая полная ремиссия (ПР) после II фазы индукции. В октябре 2018 г. в условиях клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой уточнен вариант лейкоза: В-ОЛЛ с t(4;11) *MLL::AF4*. Подтверждена морфологическая ремиссия, выявлена минимальная остаточная болезнь (МОБ) *MLL::AF4* (уровень экспрессии — 0,12 *MLL::AF4/ABL*102*). Результаты физикального обследования (отсутствие проведения дыхания в нижних отделах правого легкого) определили показания к выполнению КТ. Предыдущие обследования: КТ легких от января 2017 г.; далее рентгенография легких — без патологических изменений. По полученным данным КТ легких от октября 2018 г. выявлена обтурация просвета промежуточного бронха правого легкого,

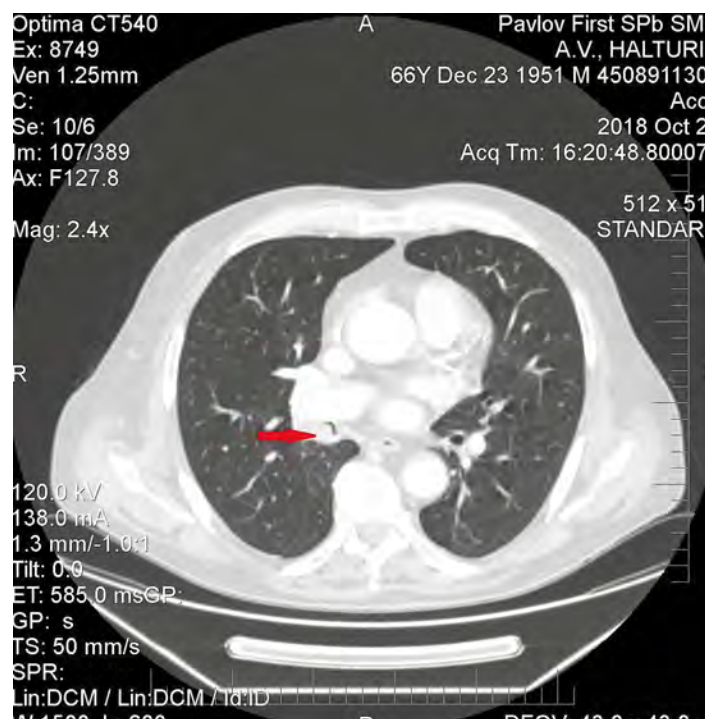


Рис. 1

с тотальным и субтотальным заполнением содержимым его ветвей, вздутием средней доли и признаками гиповентиляции нижней доли правого легкого (рис. 1). Выполнена фибробронхоскопия с гистологическим исследованием образования бронха: структура эпителиального пласта и цитологические особенности эпителиальных клеток соответствовали плоскоклеточному раку. Верифицирован конкурирующий диагноз: центральный плоскоклеточный рак главного бронха правого легкого, T3N1Mx.

Результаты и обсуждение. Учитывая риск рецидива ОЛЛ, было принято решение о проведении таргетной иммунотерапии — курс блинатумаба. В декабре 2018 г. достигнута ПР ОЛЛ без детекции МОБ. В рамках терапии рака легкого выполнена нижняя билобэктомия 12.12.2018 г. По гистологическому исследованию операционного материала, уточнен объем поражения: центральный плоскоклеточный рак нижнедолевого бронха правого легкого с распространением на промежуточный бронх, pT1aN1M0, IIa ст. Однако были выявлены и признаки лечебного патоморфоза с редукцией опухолевых клеток не менее 80% — результат терапии блинатумаба (рис 2). Постоперационный период прошел без осложнений. Пациент был выписан под амбулаторное наблюдение гематолога, онколога.

Заключение. Блинатумаб — один из первых таргетных препаратов, относящийся к классу BiTE-антител, специфичным к CD19⁺

В-лимфоцитам и CD3⁺ Т-клеткам. Несмотря на отсутствие убедительных литературных данных в пользу эффективности блинатумаба против солидных опухолей, представленный клинический случай демонстрирует обратное, что может быть использовано для лучшего понимания места блинатумаба в терапии ПМН.

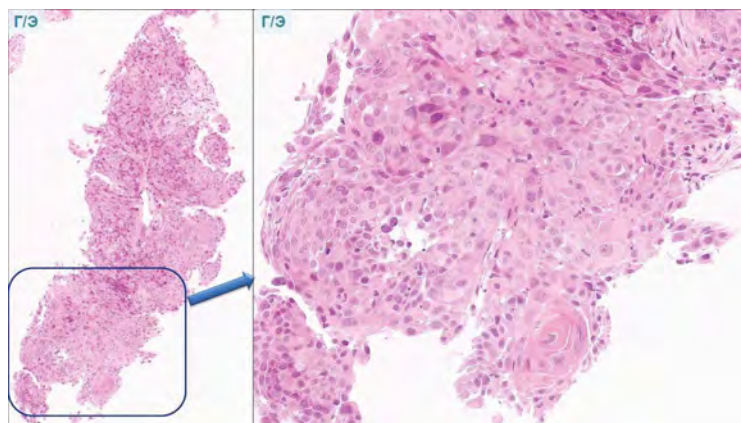


Рис. 2

Бабаева Т. Н.¹, Поспелова Т. И.¹, Блажиевич И. А.²

КОМОРБИДНОСТЬ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России, ²ООО «Клиника Крови» (г. Новосибирск)

Введение. С ростом качества и продолжительности жизни пациентов с гемофилией увеличивается и доля пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями, характерными для общей популяции лиц старше 40 лет. Характер коморбидной патологии оказывает существенное влияние на консервативную терапию и хирургическую тактику, диктует необходимость коррекции режима и доз заместительной терапии, учета многочисленных лекарственных взаимодействий.

Цель работы. Сравнительный анализ структуры и частоты встречаемости соматических заболеваний у больных гемофилией старше 18 лет.

Материалы и методы. В анализ было включено 93 пациента с гемофилией А и В старше 18 лет. Данные были собраны с помощью анализа амбулаторных карт и на амбулаторном приеме. Средний возраст больных ($M \pm SD$) составил $38,6 \pm 13,3$ года. Оценка коморбидной патологии выполнена в возрастных подгруппах: 18–24 лет ($n=18$, 12,57%), 25–34 лет ($n=25$, 16,98%), 45–44 и старше 45 лет ($n=25$, 16,98% и $n=25$, 16,98% соответственно).

Результаты и обсуждение. Количество заболеваний, приходящихся на 1 пациента, закономерно преобладало в группе больных старше 45 лет — 4,12, тогда как в возрасте 18–24 лет — 0,5, в группе 25–34 лет — 1,12 и в группе 35–44 лет — 2,4 соответственно. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) был зарегистрирован у 43,1% ($n=42$) пациентов. При этом, 54,8% составили пациенты старше 45 лет (23 пациента — 54,8, $p<0,05$). Среди пациентов 25–34 и 35–44 лет ХВГС был выявлен у 5 и 14 больных (11,9 и 33,3% соответственно). При этом, отмечается снижение процента носителей ХВГС

среди больных гемофилией Новосибирской области в сравнении с данными 2009 г. — 43,1% в сравнении с 89,9%. Гипертоническая болезнь (ГБ) I–III стадии была выявлена у 27,9% больных гемофилией ($n=26$), среди больных старше 45 лет — у 64% ($n=16$) ($p<0,05$). Третье место по частоте встречаемости занимала патология желудочно-кишечного тракта. Так желчнокаменная болезнь (ЖКБ) была выявлена у 14 больных (56%), патология желудка и 12-перстной кишки у 33,3% больных, из них: у пациентов 1824 лет — 16,7% ($n=3$), в подгруппе больных 25–34 лет — у 20% ($n=5$), у пациентов 35–44 лет и старше 45 лет — у 48% ($n=12$) и 44% ($n=11$) соответственно. Мочекаменная болезнь и хронический вторичный пиелонефрит были выявлены у 21,5% больных ($n=20$), в том числе у 11,1% пациентов 18–24 лет ($n=2$), в подгруппе больных 25–34 лет и 35–44 лет — у 4% ($n=1$) и 32% ($n=8$) соответственно, среди больных старше 45 лет — у 36% ($n=9$) пациентов. Отличия по частоте встречаемости соматической патологии в сравниваемых группах были выявлены в отношении ГБ ($p<0,05$) и ЖКБ ($p<0,05$), которые достоверно чаще регистрировались у пациентов старше 45 лет.

Заключение. Распространенность ряда заболеваний среди больных гемофилией превышает общепопуляционные показатели. Свой вклад в этиопатогенез вносят как прямые следствия течения заболевания (анамнез трансфузий компонентов крови, малоподвижный образ жизни, кровотечения различных локализаций), так, вероятно, и не столь очевидные влияния дефицита факторов VIII и IX на системные метаболические процессы. Необходим расширенный поиск предикторов коморбидности, что позволит сформировать персонализированные рекомендации для данной категории пациентов.

Бадмажапова Д. С., Габеева Н. Г., Смольянинова А. К., Королева Д. А., Татарникова С. А., Беляева А. В., Щецова О. О., Звонков Е. Е.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С РЕФРАКТЕРНОЙ ФОРМОЙ ДВККЛ ЯИЧКА С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TP53

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) яичка — редкий и агрессивный вариант неходжкинской лимфомы (НХЛ) с высокой частотой рецидивов и плохим прогнозом. ДВККЛ яичка составляет 1–2% от всех НХЛ. Средний возраст составляет 67 лет. Учитывая редкость ДВККЛ яичка, алгоритм лечения этого заболевания не разработан. Применение курса R-CHOP имеет крайне плохие результаты.

Цель работы. Продемонстрировать клинический случай успешной терапии больного с рецидивирующим течением ДВККЛ яичка.

Материалы и методы. Больной, 61 года поступил с направительным диагнозом ДВККЛ яичка, состояние после орхофуникулэктомии слева, паховой лимфаденэктомии слева. С момента появления первых симптомов заболевания до установки диагноза прошло 8 месяцев. При обследовании был выявлен забрюшинный конгломерат лимфоузлов размерами 157×211×112 мм, поражение костного мозга и лейкоцитоз. Ликвор интактен. ИГХ: Double expressor (DE), non-GCB тип. Гисто-FISH: транслокации CMYC/8q24 и BCL2/18q21 не выявлены. Мутация в гене TP53 не выявлена. Таким образом,

был верифицирован DE, IVB стадия по Ann Arbor. Также обращали на себя внимание тяжелый соматический статус (ECOG 3, кахексия, лимфорея из области операции) и множественные сопутствующие заболевания: ХОБЛ, ТЭЛА, атеросклероз сосудов нижних конечностей, инфекция мягких тканей. В связи с вариантом заболевания пациенту была проведена высокодозная химиотерапия (ВХТ) по блоковой программе. После 3 курса ВХТ была подтверждена новая коронавирусная инфекция, проводилась специфическая терапия. По результатам ПЭТ/КТ была достигнута ремиссия заболевания. Однако через 14 дней у пациента на грудной клетке и паховой области слева появились лейкемиды. Выполнена биопсия, подтвержден рецидив. Проводилась противорецидивная терапия — полатузумаб ведотин, бендамустин, идарубин с включением таргетных препаратов (ибрутиниб, леналидомид). Выполнено 2 индукционных курса, достигнута регрессия лейкемидов. Выполнялась поддерживающая терапия ниволумабом, но после 2 введений была верифицирована прогрессия заболевания — рост опухоли в мошонке в области удаленного яичка. Выявлена мутация в гене TP53 p.N310D в 9 экзоне.

Учитывая соматический статус, сопутствующую патологию, рефрактерное течение заболевания, пациенту была проведена терапия биспецифическим моноклональным антителом (БМКА) и параллельным приемом венетоклакса и ибрутиниба. После 1 введения у пациента отмечалась реакция высвобождения цитокинов, которая была купирована дексаметазоном. Всего было выполнено 4 введения БМКА. Опухолевое образование полностью регрессировало. По результатам ПЭТ/КТ была достигнута полная ремиссия. Через 3 месяца наблюдения выполнена отмена венетоклакса и деэскалация дозы ибрутиниба до 280 мг в сутки. В настоящее время время срок наблюдения 16 месяцев, сохраняется ремиссия заболевания.

Результаты и обсуждение. Использование новых терапевтических возможностей, таких как БМКА в сочетании с таргетными препаратами, позволило достичь стойкой ремиссии в случае рефрактерного течения ДВККЛ яичка с мутацией в гене TP53.

Заключение. Комбинированное применение БМКА и таргетных препаратов позволяет достичь стойкой ремиссии даже после множества предшествующих линий лечения.

Балаева Н. И., Королева О. М., Михальцова Е. Д., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Кузьмина Е. А., Туркина А. Г., Обухова Т. Н., Кохно А. В., Паровичникова Е. Н.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЫПОЛНЕНИЯ АЛЛО-ТГСК У ПАЦИЕНТА С ХМЛ, ТРАНСФОРМАЦИЕЙ В МДС

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Показаниями для проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) являются: хроническая фаза при неудаче двух и более линий терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), наличие мутации T315I, фаза акселерации и бластный криз после достижения второй хронической фазы.

Цель работы. Представлен клинический случай проведения алло-ТГСК у пациента с ХМЛ и МДС с последующей поддерживающей терапией аллостерическим ИТК.

Материалы и методы. Пациентка М. 1982 г.р., диагноз ХМЛ, хронической фазы установлен в сентябре 2017 г. (*BCR-ABL p210* в дебюте 67,36%). С октября 2017 г. терапия иматинибом 400 мг/сут, в связи с недостижением оптимального ответа (ОО) к 6 месяцам лечения переведена на нилотиниб 400 мг/сут. Через 11 месяцев терапии уровень *BCR-ABL p210* составлял 18,61%. С февраля 2019 г. начат прием дазатиниба 50 мг/сут, через 3 месяца достигнут ОО (*BCR-ABL p210*=7,39%). Однако препарат был отменен в связи с беременностью, начата терапия интерфероном. На этом фоне отмечался прирост *BCR-ABL p210* до 47,58%, в связи с чем с 16 недели беременности возобновлена терапия иматинибом 400 мг/сут. В январе 2020 г. — срочные самостоятельные роды, после чего по ноябрь 2021 г. пациентка получала дазатиниб 100 мг/сутки. В августе 2021 г. *BCR-ABL p210*=2,58%, ОО на терапию не был достигнут. В сентябре 2021 г. пациентка была обсуждена на комиссии по отбору больных на алло-ТГСК, однако, отказалась от ее проведения. При исследовании мутационного статуса выявлена панрезистентная мутация T315I (50%) и F317L (50%). По данным цитогенетического исследования 01.11.21 — кариотип

47,XX,+8,t(9;22)(q34;q11). Таким образом, учитывая резистентность к 3 линиям терапии ИТК, обусловленную наличием мутаций T315I и F317L в гене *BCR-ABL*, пациентке был рекомендован переход на терапию асциминибом 400 мг/сутки с ноября 2021 г. На фоне приема препарата отмечалась цитопения, гипербилирубинемия, но к 15 месяцу терапии был достигнут большой молекулярный ответ (*BCR-ABL p210*=0,098%). При очередном обследовании через 5 лет терапии ИТК по данным пункции костного мозга (ПКМ) выявлено второе гематологическое заболевание: МДС с моносомией 7 хромосомы. Учитывая это, а также наличие резистентности к 3 ИТК и мутации T315I, после проведения кондиционирования в режиме флударабин 180 мг/м²+бусульфид 8 мг/кг 12.07.2023 была выполнена алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора, иммуносупрессивная терапия в объеме циклофосфамид, циклоспорин, микофенолата мофетил. Тяжелых инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде не отмечалось. Восстановление показателей крови на +22 день алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. По данным контрольных ПКМ — подтверждена ремиссия ХМЛ и МДС на фоне полного донорского кроветворения, однако определялся *BCR-ABL p210*=0,19%, затем 0,013%. С 03.10.23 начата поддерживающая терапия асциминибом в дозе 80 мг/сут, проводится плановое постепенное снижение иммуносупрессивной терапии. На +3 месяца алло-ТГСК химерный транскрипт не определяется.

Заключение. В данном клиническом случае алло-ТГСК выполнена пациенту, у которого наряду с показаниями к проведению трансплантации при ХМЛ развилось второе гематологическое заболевание.

Бальжанова Я. Б., Охота В. К., Рыжко В. В., Шерстнев А. А., Ковригина А. М., Марьина С. А., Грибанова Е. О.

ДИФфуЗНЫЙ ПЛОСКИЙ КСАНТОМАТОЗ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гиперлипидемия, ассоциированная с множественной миеломой (ММ), является редким событием (2–6%) и характеризуется рефрактерностью к гиполипидемической терапии. Одним из механизмов предполагают связывание липидов парапротенином, что препятствует их деградации. Одной из особенностей гиперлипидемии у пациентов с ММ является формирование диффузного ксантоматоза.

Цель работы. Описать случаи диффузного плоского ксантоматоза у пациентов с ММ.

Материалы и методы. Два пациента, госпитализированных в НМИЦ гематологии.

Результаты и обсуждение. Пациентка Ч., 73 лет. В 2010 г. перенесла нефрэктомии справа по поводу хромофобного почечно-клеточного рака. Госпитализирована в августе 2018 г. Беспокоили общая слабость и непостоянные боли под левой лопаткой. За несколько лет до госпитализации отметила постепенное пожелтение кожных покровов. На веках появились ксантомы. Желтушности склер не было. Кожные покровы грудной клетки были «шафранового» цвета. В биоптате кожи ортокератоз с пигментацией кератиноцитов базального слоя. Во всех отделах дермы, преимущественно периваскулярно, расположены скопления ксантомных клеток и слабая периваскулярная лимфоидная инфильтрация. В крови концентрация холестерина (ХС),

триглицеридов (ТГ) и общего билирубина была в норме. Диагноз ММ установлен на основании аберрантных плазматических клеток в костном мозге (КМ) — 29,4%, моноклональной секрети Гк — 28,3 г/л, остеодеструкций. Проведен курс по программе VCD. Лечение продолжено по месту жительства. Пациент К., 71 г. Летом 2021 г. пожелтела кожа в подмышечных и паховых областях. Спустя год выявлена гиперхолестеринемия 10 ммоль/л. Наследственность по дислипидемии не отягощена. Гиполипидемическая терапия была неэффективна. В сентябре 2023 года появились боли в костях, возникли эпизоды потери сознания. При обследовании была выявлена гиперпротеинемия — 105 г/л. Госпитализирован в ноябре 2023 г. При осмотре кожные покровы желтушны с гиперпигментацией подмышечных, паховых областей и складок кожи. Склеры были обычного цвета. При гастроскопии отмечено диффузно-желтоватое окрашивание слизистой пищевода. Отмечалась значительная гиперлипидемия: ХС — 12,4 ммоль/л, ЛПНП — 5,8 ммоль/л, ТГ — 5,2 ммоль/л. Общий билирубин был в норме. Инструментальными методами выявлены стеатоз печени и умеренный атеросклероз брахиоцефальных артерий. В биоптате кожи ортокератоз. Сосочковый слой дермы отечный с наличием периваскулярного и периаднексального инфильтрата из крупных гистиоцитов с пенистой цитоплазмой, картина диффузного ксантоматоза. Диагноз ММ установлен на основании инфильтрации КМ аберрантными плазматическими клетками, моноклональной секрети Гк 60,4 г/л, остеодеструкций. Проведен

курс по программе VCD. В результате лечения содержание общего белка снизилось, исчезли боли в костях, прекратились эпизоды потери сознания. Цвет кожи практически не изменился. Гиперлипидемия прежняя.

Заключение. Сочетание ММ с гиперлипидемией является редким, но клинически значимым и интересным феноменом. Гиперлипидемия может усугублять течение гипервискозного синдрома, и несомненно, повышать риск тяжелого атеросклероза у пациентов с ММ. Согласно литературе, при лечении ММ снижение концентрации липидов происходит медленно.



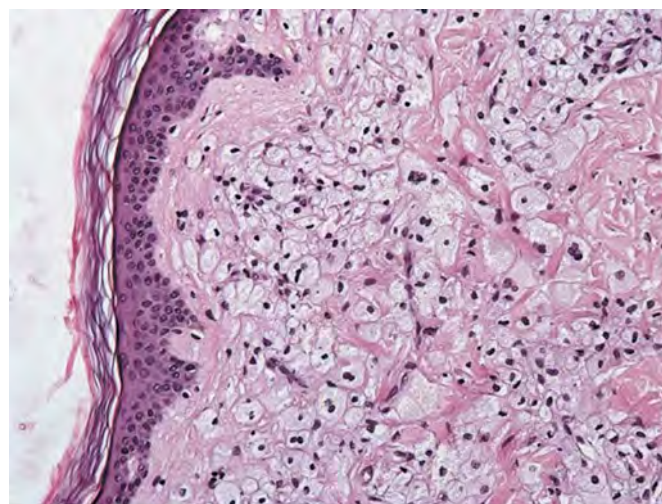
Рис. 2

Пациент К., 71 г.



Рис. 1

Пациентка Ч., 73 г.



Пациент К., 71 г. Биоптат кожи. HE x 200. Выраженный периваскулярный и периаднексальный инфильтрат из крупных гистиоцитов с пенистой цитоплазмой. Картина диффузного ксантоматоза

Рис. 3

Баманова Н. А., Валиев Т. Т., Шервашидзе М. А., Киргизов К. И.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ПО ПРОТОКОЛУ ALL-REZ BFM 2002 С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОТЕРАПИИ – МОНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

Введение. Современные программы терапии, внедрение трансплантационных технологий позволило повысить выживаемость пациентов с первично диагностированным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) до 85–90%. Однако, рецидивы ОЛЛ развиваются у 10–15% больных, а часть пациентов остаются рефрактерными к терапии. Внедрение аллогенной ТГСК, использование моноклональных антител, таких как анти-CD19 биспецифическое моноклональное антитело блинатумаб, а также анти-CD 22 моноклональное антитело инотузумаб озогамин, позволяет увеличить показатели выживаемости у детей с рецидивами ОЛЛ.

Цель работы. Анализ результатов лечения детей с рецидивами ОЛЛ в НИИ ДоиГ, основой которого явился протокол ALL-REZ

BFM 2002 в сочетании с различными вариантами иммунотерапии и последующей аллогенной ТГСК.

Материалы и методы. В НИИ ДоиГ в период с 2018 по 2023 г. программную терапию по противорецидивному протоколу ALL-REZ BFM 2002 получил 41 ребенок. Средний возраст составил $9,4 \pm 3,8$ года. Мальчиков 32 (78,0%), девочек — 9 (22,0%). Диагноз ОЛЛ из В-предшественников установлен у 36 (87,8%), Т-предшественников у 5 (12,2%).

Результаты и обсуждение. Все пациенты получили индукцию ремиссии согласно протоколу ALL-REZ BFM 2002. Ответ после каждого курса лечения оценивался по результатам пунктата костного мозга и определения минимальной остаточной болезни (МОБ).

При признаках рефрактерности заболевания пациент переводился на схему химиотерапии третьей линии с включением флюдарабина (FLAI/FLAM). После завершения протокола на основании остаточной экспрессии таргетного антигена (CD19/CD22), определялись показания к применению блинатумаба и/или инотузумаба озогамидина. При достижении уровня МОБ $\leq 10^{-3}$ проводилась алло-ТГСК. Ответ М1 после индукции ремиссии достигнут у 28 (68,3%), М2 — у 5 (12,2%), в остальных случаях (8) ремиссия не была достигнута (19,5%). МОБ-негативный статус после окончания индукции достигнут у 13 (31,7%), 28 (68,3%) оставались МОБ-позитивными. Иммуноterapia инотузумаб озогамидином проведена 2 пациентам, в обоих случаях зафиксирован МОБ-негативный статус после одного полного цикла. Иммуноterapia блинатумабом проведена 10 пациентам (24,4%), у всех пациентов был зафиксирован МОБ-негативный статус после одного полного цикла. Нежелательных

побочных эффектов при иммунотерапии моноклональными анти-телами зафиксировано не было. Общая выживаемость всей группы пациентов составила $50,9\% \pm 13,6\%$ при средней длительности наблюдения $50,2 \pm 6,3$ месяца, ОВ пациентов с В-линейным ОЛЛ составила 68,7%. БРВ (равна БСВ) составила $39,4\% \pm 14,4\%$, пациентов с В-линейным ОЛЛ — $44,5\% \pm 15,9\%$, при этом, БРВ пациентов, получивших блинатумаб перед алло-ТГСК, составила $74,1\% \pm 16,0\%$ при средней продолжительности наблюдения $25,0 \pm 5,6$ месяца. Результаты лечения пациентов с рецидивами Т-ОЛЛ оказались неудовлетворительными — среди 5 пациентов жив один больной в ранние сроки после алло-ТГСК.

Заключение. Согласно нашим результатам, применение иммунотерапии в сочетании со стандартной противорецидивной химиотерапией увеличивает вероятность достижения МОБ-негативной ремиссии, что позволяет успешно проводить алло-ТГСК.

Баранова И. Б., Куга П. С., Яременко А. И., Попова М. О., Аюбова Б. И., Кононов О. А., Богомолова М. В., Михайлова И. А., Голощапов О. В., Быкова Т. А., Паина О. В., Слесарчук О. А., Казанцев И. В., Осипова А. А., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Владовская М. Д., Баранов С. С., Михайлова Н. Б., Бондаренко С. Н., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ САНАЦИЯ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Одной из актуальных проблем в хирургической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, онкологии, гематологии является хирургическая санация полости рта у больных с тромбоцитопенией. Наибольшую опасность представляют постэкстракционные «луночковые» кровотечения, которые могут стать причиной жизнеугрожающего состояния.

Цель работы. Изучить влияние тромбоцитопении на развитие кровотечений после экстракции зуба.

Материалы и методы. Исследование включило 106 эпизодов (экстракций зубов) у 84 пациентов в возрасте от 1,25 до 85 лет (медиана 20 лет). 44% ($n=47$) у пациентов детского возраста (18 мальчиков, 20 девочек), 56% ($n=59$) у взрослых (25 мужчин, 21 женщина). Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Экстракции зубов проводились пациентам по поводу периодонтита, пародонтита и перикоронита на фоне проведения полихимиотерапии или ТГСК и в период подготовки к проведению ТГСК.

Результаты и обсуждение. При уровне PLT менее $100 \times 10^9/\text{л}$ экстракции были проведены в 56 эпизодах в 56% ($n=48$) пациентам в плановом порядке или экстренно в связи с необходимостью санации хронических или острых источников инфекции в полости рта. В сутки выполнения экстракции трансфузии аферезного концентрата тромбоцитов (АКТ), лейкоредуцированного, облученного были проведены в 43% ($n=24$) случаях из 56. Из них в 9% ($n=5$) всех эпизодов показанием к трансфузии явилось умеренное кровотечение из лунок удаленных зубов при тромбоцитопении в течение первых суток. В остальных 18 случаях трансфузии концентрата тромбоцитов были проведены с профилактической целью: в 17 эпизодах до экстракции и в 1 эпизоде после. Значения уровня PLT до экстракции составляло от 6 до $39 \times 10^9/\text{л}$, уровня WBC — от 0 до $9,92 \times 10^9/\text{л}$, уровня Hb от 61 до 116 г/л. Одному пациенту после экстракции потребовалась трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП) и криопреципитата (КП) в связи с имеющейся коагулопатией (АПТВ=53,5 сек., МНО=1,4). Также в одном случае в день проведения экстракции у пациента развился эпизод желудочно-кишечного кровотечения, что потребовало проведения трансфузии эритроцитарной взвеси (ЭрВз)

лейкоредуцированной облученной, АКТ и СЗП, при этом признаков локального кровотечения из лунок удаленных зубов не наблюдалось. Локальное кровотечение в течение первых суток после экстракции наблюдались в 8 эпизодах (14,3%) из 56, $n=3$ у пациентов детского возраста, $n=5$ у взрослых. Уровень PLT до экстракции составлял от 6 до $34 \times 10^9/\text{л}$, трансфузии АКТ потребовались только в 5 эпизодах из 8. Важно отметить, что у этих пациентов также отмечалось наличие анемии (уровень Hb от 61 до 93 г/л) и агранулоцитоза (уровень WBC $(0-1) \times 10^9/\text{л}$) на фоне основного заболевания ($n=2$), проведения полихимиотерапии ($n=2$) и после проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ($n=4$).

Заключение. Необходимость трансфузии в постэкстракционном периоде была обусловлена наличием цитопении и не связана с развитием «луночкового» кровотечения. Кровотечений, связанных с экстракцией зубов, приведших к жизнеугрожающему состоянию зарегистрировано не было, что может подтверждать безопасность хирургической санации у онкологических и гематологических больных на фоне тромбоцитопении.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	84 больных
Возраст, медиана	1,25–85 года, 20 лет
Дети/взрослые	38/46
Пол, женский, дети/взрослые	20/21
Диагнозы, Острые лейкозы	52
Лимфомы	5
МДС	3
ЮММЛ	3
ИАА	10
Агранулоцитоз	1
Солидные опухоли	6
Незлок. заболевания	2
ХМЛ	1
Меланома	1

Баранова И. Б.¹, Яременко А. И.², Попова М. О.¹, Сотникова Д. А.², Гургенидзе Н. Н.¹, Спиридонова А. А.³, Чухловин А. Б.¹, Голощапов О. В.¹, Быкова Т. А.¹, Паина О. В.¹, Слесарчук О. А.¹, Казанцев И. В.¹, Осипова А. А.¹, Власова Ю. Ю.¹, Смирнова А. Г.¹, Николаев И. Ю.¹, Владовская М. Д.¹, Баранов С. С.³, Зубаровская Л. С.¹, Кулагин А. Д.¹

ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У РЕЦИПИЕНТОВ ТГСК, ВЫЗВАННЫХ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

¹ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова», НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Инфекции мягких тканей (ИМТ) челюстно-лицевой области (ЧЛЮ) являются тяжелым осложнением у пациентов в раннем посттрансплантационном периоде, в результате нарушения

механического барьера слизистых оболочек полости рта и кожи во время течения мукозита.

Цель работы. Описание серии клинических наблюдений ИМТ

ЧЛО у реципиентов ТГСК, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*.

Материалы и методы. За период с 2020 по 2023 г. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой было выявлено 4 случая развития ИМТ ЧЛО в период химиотерапии и после алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Пациенты имели следующие фоновые состояния: ранний посттрансплантационный период после алло-ТГСК ($n=4$) по поводу ОЛЛ ($n=2$) и ОМЛ ($n=2$), у взрослых ($n=2$) и у детей ($n=2$). Из них, эпизоды ИМТ щеки с регрессом наблюдались во время ПХТ до алло-ТГСК у 25% ($n=1$). Основными клиническими проявлениями ИМТ челюстно-лицевой области были: мукозит 3 и 4 степени у 100% ($n=4$); подслизистые гематомы по линии смыкания зубов в щечных областях у 100% ($n=4$), в области языка в 50% ($n=2$); боли в челюстно-лицевой области, плохо купируемые наркотическими анальгетиками у 100% ($n=4$); укушенная рана языка в 25% ($n=1$); лихорадка 38–39,0С у 100% ($n=4$); локальные отеки и гиперемия кожи щечных областей у 100% ($n=4$); целлюлит челюстно-лицевой области у 100% ($n=4$), рис.1; некротический стоматит в 75% ($n=3$), рис. 2; ограниченный плотный инфильтрат щечной области у 50% ($n=2$); подострое течение острого остеомиелита верхней челюсти у 50% ($n=2$) и обострение хронического пародонтита зуба нижней челюсти у 25% ($n=1$); некроз жирового тела щеки у 50% ($n=2$); некроз кожи лица у 50% ($n=2$), Рис.3; некроз части языка у 25% ($n=1$) больных. В дебюте ИМТ 100% больных ($n=4$) находились в состоянии глубокой панцитопении.

75% ($n=3$) имели мукозиты полости рта ассоциированные с *Pseudomonas v. non тисога*; у 75% ($n=3$) выделен данный возбудитель в крови, кале, моче, БАЛ. Рентгенологически: признаки мелкоочаговой деструкции костной ткани челюстей у 75% ($n=3$); инфильтрации мягких тканей челюстно-лицевой области у 100% ($n=4$); признаки наличия полости в мягких тканях щечных областей у 75% ($n=3$) больных. Всем пациентам применялась комбинированная антибактериальная терапия. Хирургическое лечение получили 75% больных ($n=3$), из них в период агранулоцитоза 25% ($n=1$). 50% больных ($n=2$) были прооперированы при восстановлении гемопоэза. Производилось: удаление зубов 50% ($n=2$); некрэктомия — 75% ($n=3$). В послеоперационном материале в 50% ($n=2$) выделена *Pseudomonas v. non тисога*, у прооперированных в период агранулоцитоза. У больных с отсроченным вмешательством в 25% ($n=1$) выделена *Klebsiella* из операционного материала, в 25% ($n=1$) — *Staph. epidermidis*.

Заключение. По нашим наблюдениям, ИМТ челюстно-лицевой области возникают с участием *Pseudomonas aeruginosa*, преимущественно после алло-ТГСК на фоне агранулоцитоза. Факторами поражения являются нарушение целостности слизистой оболочки полости рта и кожи лица на фоне течения мукозита, в результате травмы, наличия одонтогенной инфекции. Предтрансплантационная стоматологическая подготовка должна включать санацию полости рта, профилактику травматизации слизистой оболочки органов полости рта.



Рис. 1



Рис. 2



Рис. 3

Белоусов К. А., Митина Т. А., Трифонова Е. В., Черных Ю. Б., Захаров С. Г., Катаева Е. В., Высоцкая Л. Л., Харасова З. М., Варданян Р. В., Журавлев О. Р., Ворошкевич А. А.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАРАТУМУАБА В РЕЖИМЕ МОНОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ/РЕЦИДИВНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Введение. В настоящее время даратумумаб применяется в основном в комбинации с ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами. Применение в режиме монотерапии происходит в основном у пожилых и молодых коморбидных пациентов. Однако, имеются данные о довольно высокой эффективности данного препарата в режиме монотерапии у пациентов с резистентной/рецидивной множественной миеломой (ММ).

Цель работы. Оценить эффективность даратумумаба в режиме монотерапии у пациентов с рефрактерной/рецидивной ММ.

Материалы и методы. В исследование включено 46 пациента (23 мужчины и 23 женщины) в возрасте от 33 до 79 лет (Ме возраста 61 год) с резистентной/рецидивной ММ, которым проводилась либо проводится монотерапия даратумумабом. У всех пациентов установлена III A (38 человек (82,6%) и B (17,4%) стадия заболевания по Durie-Salmon. Это были пациенты с двойной резистентностью к ингибиторам протеасом и иммуномодуляторам, медиана числа линий предшествующей терапии составило 3 (от 2 до 6) 3 (6,5%) на этапе предшествующего лечения выполнялась ауто-ТСК. У 3 (6,5%) пациентов на момент начала терапии даратумумабом имелись плазмодисплазии разной локализации (череп, позвоночник, таз). 9 (19,5%) пациентам

выполнено цитогенетическое исследование костного мозга перед началом лечения. у 7 пациентов транслокаций не выявлено, у 2 — $t(4;14)$. У 4 пациентов имелся сахарный диабет 2 типа, у 1 пациента вирусный гепатит В, 1 — гепатит С, у 1 рак шейки матки. Даратумумаб вводился в режиме монотерапии по схеме: — 1–8-я неделя 1 раз в неделю, 9–24-я неделя 1 раз в 2 нед, с 25-й недели 1 раз в месяц до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica v. 8.0 с расчетом средней и квадратичной ошибки средней ($M \pm m$), медианы с указанием минимального и максимального значений. Для определения статистической значимости различий в средних значениях количественных показателей использовался t -критерий Стьюдента. Для расчета выживаемости использовался метод Каплана — Мейера.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 18 мес. Общий ответ (как минимум частичный) составил 50% ($n=23$). У 1 (2,2%) пациента достигнут полный ответ, у 9 (19,6%) — очень хороший частичный ответ, у 13 (28,2%) — частичный. У 5 (10,1%) пациентов достигнут минимальный ответ, у 5 (10,1%) — стабилизация, у 13 (28,2%) пациентов наблюдалась прогрессия заболевания. У 2 из 3

ключевым звеном программного лечения для сохранения МРБ негативного статуса.

Цель работы. Сравнить эффективность курсов поддерживающей терапии «5+5» и «6-МР + Мtx» у больных острыми миелоидными лейкозами на основании рандомизированного исследования.

Материалы и методы. В одноцентровое рандомизированное исследование было включено 34 больных ОМЛ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2017 по 2021 год. Медиана возраста составила 36 (18–56) лет, соотношение мужчин к женщинам 18:16 соответственно. После завершения курсов индукции и консолидации, проводилась рандомизация на разные ветки поддерживающей химиотерапии: «5+5» (цитарабин 50 мг/м² 2 р/сут, меркаптоурин 60 мг/м² дни 1–5, суммарно 6 курсов) — первая группа рандомизации (18 больных), и «6-МР + Мtx» (6-меркаптопурин 50 мг/м² ежедневно, метотрексат 15 мг/м² 1 р/неделя) — вторая (16 больных). Некоторым больным планировалось выполнение алло-ТГСК в первой полной ремиссии. Однако при невозможности выполнения алло-ТГСК или длительного поиска донора, больные были также рандомизированы. Курсы поддерживающей терапии проводилась до полного завершения лечения, выполнения алло-ТГСК, развития рецидива или смерти больного.

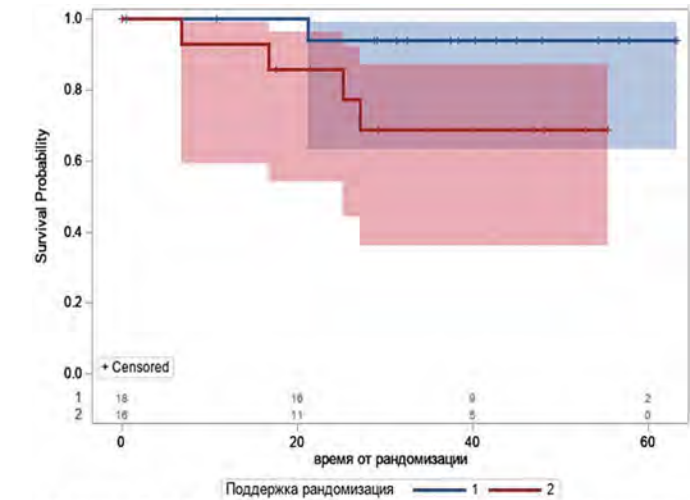


Рисунок 1. Общая выживаемость в группах рандомизации

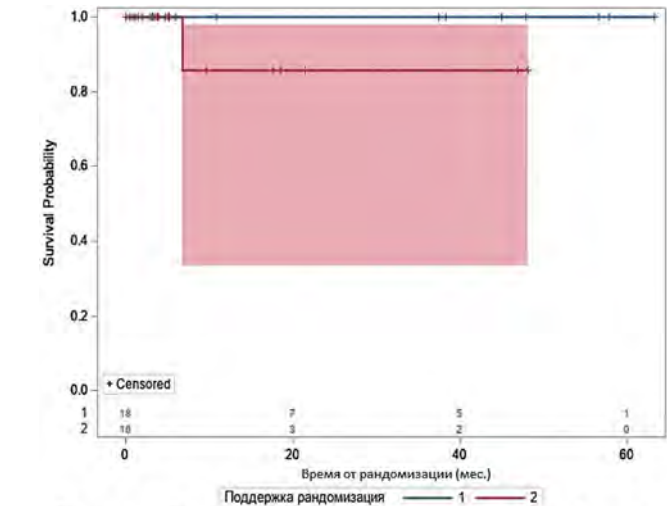


Рисунок 2. Общая выживаемость в группах рандомизации. Трансплантация – цензурирующее событие

Результаты и обсуждение. Двухлетняя общая выживаемость (ОВ) после рандомизации в группе «5+5» составила 93%, в группе «6-МР + Мtx» 68% ($p=0,0814$) (рис. 1). Летальность связана с осложнениями в посттрансплантационном периоде. Выполнение алло-ТГСК могло повлиять на долгосрочные результаты. В связи с чем была рассчитана гипотетическая ОВ, при которой алло-ТГСК рассматривалось как цензурирующее событие. Фактическая ОВ (рис.1) и гипотетическая — без выполнения алло-ТГСК (рис. 2), практически не отличаются. Таким образом факт выполнения алло-ТГСК не влияет на эффективность курсов поддерживающей терапии. Двухлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 66% в группе «5+5» и 63% в группе «6-МР + Мtx» ($p=0,42$) (рис. 3). С момента рандомизации у 8-ми больных (24%) отмечено развитие рецидива, 1 больная умерла от осложнений после алло-ТГСК. Для подтверждения отсутствия значимых связей ОВ и БРВ с индикатором рандомизации (бинарный признак) и фактом выполнения алло-ТГСК (бинарный признак, время — зависимый), был проведен анализ с помощью 2-факторной регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Модель не показала существенных различий (табл.).

Закключение. Ветки поддерживающей терапии «5+5» и «6-МР + Мtx» имеют схожие ОВ и БРВ. Таким образом разницы в эффективности курсов нет. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в качестве курсов поддерживающей терапии используется «5+5», так как общее время лечения короче: 6 месяцев против 2 лет, что минимизирует время нахождения больных в стационаре, риск развития инфекционных осложнений и позволяет больным быстрее вернуться к полноценной жизни.

Таблица. 2-факторная регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса

Модель	Параметр/фактор	HR	Pr > ChiSq
ОВ без учета трансплантации	Рандомизация	5,636	0,1224
ОВ с учетом трансплантации	Трансплантация (время-зависимый)	2,186	0,4918
	Рандомизация	5,117	0,1464
БРВ с учетом трансплантации	Трансплантация (время-зависимый)	0,34	0,3902
	Рандомизация	6,119	0,1081

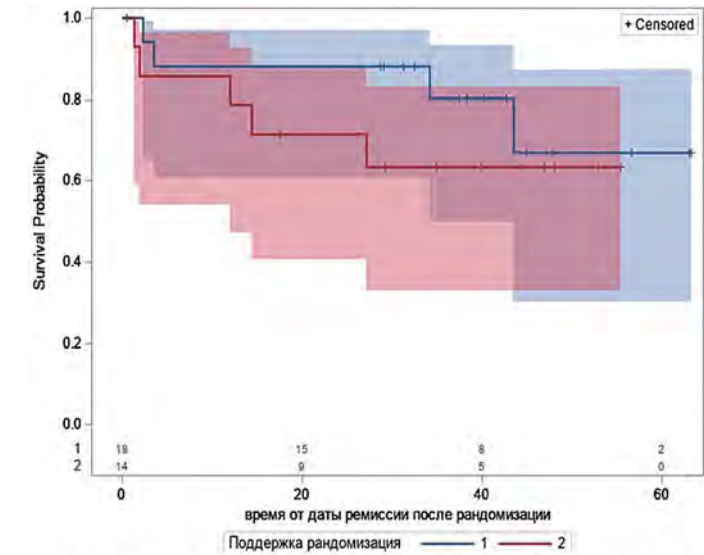


Рисунок 3. Безрецидивная выживаемость в группах рандомизации

Бессмертный Д. К., Фидарова З. Т., Кашлакова А. И., Лукьянова И. А., Рисинская Н. В., Сударикив А. Б.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ КАРИОТИП БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Рефрактерные формы острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) встречаются в 10–40% случаев, в то время как рецидивы могут развиваться у половины больных. Низкая эффективность терапии больных ОМЛ без явных цитогенетических и мутационных изменений диктует необходимость расширения диагностических методов, с целью

дальнейшей персонификации терапии. Изучение молекулярного кариотипа, а точнее несбалансированных изменений генома, может приблизить нас к пониманию особенностей заболевания и подбору терапии.

Цель работы. Изучить молекулярный кариотип больных ОМЛ, оценивая потерю гетерозиготности STR локусов.

Материалы и методы. В исследование было включено 17 первичных больных ОМЛ группы промежуточного риска согласно ELN-2017, получавших терапию в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2017 по 2023 год. Медиана возраста составила 42,5 года (20 — 61), соотношение мужчин к женщинам составило 5:12 соответственно. В выборку были включены только больные с нормальным кариотипом, что было подтверждено стандартным цитогенетическим (20 метафаз) и FISH (200 метафаз) исследованиями, без мутаций *NPM1*, *CEBPA* и *FLT3*, а также с бластом в костном мозге 40% и более. В качестве индукционной терапии почти всем больным был проведен курс по программе «7+3» (цитарабин 200 мг/м² дни 1–7, даунорубцин 60 мг/м² дня 1–3), одному больному был проведен курс «азациитидин — венетоклак» (азациитидин 75 мг/м² дни 1–5, венетоклак 400 мг дни 1–28) учитывая возраст и сопутствующие патологии. В качестве исследуемой ДНК использовался материал, полученный при первичной диагностике из опухолевых клеток, в качестве контрольной — материал, полученный из санированного костного мозга (ремиссионный) или из буккального эпителия. Амплификация микросателлитов ДНК (short tandem repeat, STR) использовалась для поиска дополнительных aberrаций. Исследуемые локусы были взяты из панели COGrDIS PLUS diagnostic panel (ООО Гордиз, Россия),

которая включает маркеры к следующим 19 локусам: DIS1656, D2S441, D3S1358, D5S818, D7S820, D8S1179, D10S1248, D12S391, D13S317, D16S539, D18S51, D21S11, D22S1045, CSF1PO, FGA, SE33, TH01, TPOX, VWA. Локусы STR были амплифицированы с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соответствии с рекомендациями производителя COGrDIS PLUS. Дальнейший фрагментный анализ ПЦР-продуктов был выполнен на аппарате Нанофор-05 (ООО Синтол, Россия).

Результаты и обсуждение. Ремиссия после первого курса индукции была достигнута у 11 больных (64%), МРБ негативная только у 7 больных (41%). Разницы в STR профилях контрольной и опухолевой ДНК между двумя группами больных обнаружено не было.

Закключение. Высокая частота рефрактерности к первому курсу химиотерапии создает необходимость поиска молекулярных маркеров нестабильности генома. Одной из возможных причин такого течения заболевания может являться копияно-нейтральная потеря гетерозиготности, которую не удалось выявить простым STR-анализом, но которая может быть обнаружена при помощи хромосомного микроматричного анализа (ХМА). Использование ХМА позволит более широко охарактеризовать молекулярный кариотип опухолевых клеток ОМЛ без четких генетических аномалий.

Бигильдеев А. Е., Карпенко Д. В., Цыганкова С. В., Булыгина Е. С., Королева Д. А., Звонков Е. Е.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДТИПА ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основные подтипы лимфомы из клеток мантии (ЛКМ): классический (сМCL) и лейкоемический неходанский (nhMCL). Для сМCL характерно агрессивное течение заболевания, В-симптомы и генерализованная лимфаденопатия. При nhMCL чаще наблюдается индолентное течение заболевания, поражение костного мозга (КМ), лейкоемизация и спленомегалия, незначительное увеличение размеров лимфатических узлов. Опухолевым субстратом сМCL служат В-клетки с перестроенными генами *IGHV* и экспрессией *SOX11*, не прошедшие через герминативный центр фолликула лимфоузла. В nhMCL опухолевый субстрат состоит из В-клеток, прошедших герминативный центр лимфоузла, для которых характерны перестроенные гены *IGHV* и отсутствие экспрессии *SOX11*. Для определения варианта ЛКМ используются клинико-лабораторные данные, иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования, включая модели, основанные на определении экспрессии десятков генов. Недавно было показано, что подтипы ЛКМ можно определить, измерив степень метилирования трёх CpG (cg03425785, cg07769421 и cg23892310) с помощью NGS-секвенирования.

Цель работы. Цель работы: разработка эпигенетического подхода к определению подтипа ЛКМ посредством анализа степени метилирования ограниченного числа CpG с помощью бисульфитной конверсии ДНК, ПЦР и секвенирования ПЦР-продуктов по Сэнгеру.

Материалы и методы. Для анализа были получены образцы периферической крови (ПК) ($n=39$) и/или КМ ($n=37$), взятые в дебюте заболевания у пациентов с ЛКМ ($n=59$), или биоптат лимфоузла ($n=19$). В качестве контроля были использованы клетки ПК пациентов с неопухолевыми заболеваниями системы крови (НЗСК) ($n=3$).

Из всех образцов ткани и клеток была выделена ДНК. 18 пациентов с ЛКМ (ПК, $n=11$; КМ, $n=6$; биоптат лимфоузла, $n=1$) и 3 пациента с НЗСК были выбраны в качестве пробной подгруппы. На ДНК этих пациентов проводили бисульфитную конверсию с последующей амплификацией участков генома, содержащих CpG cg03425785, cg07769421 и cg23892310. Продукт ПЦР очищали и секвенировали по Сэнгеру. Степень метилирования всех CpG, содержащихся в ПЦР-продукте, определяли по ранее разработанной методике (DOI: 10.1089/dna.2019.5310). Для классификации подтипов ЛКМ использовали данные только 3 указанных выше CpG.

Результаты и обсуждение. Из 5 исследованных образцов ПК, в которых наблюдался лимфоцитоз, разработанный метод позволил верно определить подтип ЛКМ в 80% (у 4-х), из них: по 2 случая С1 и С2 подтипов. В 2 образцах КМ наблюдалось повышенное содержание лимфоцитов. В одном из них, где лимфоцитоз был наибольшим (76%), метод верно определил подтип ЛКМ (С1). В единственном образце, где в качестве источника ДНК была биопсия лимфоузла, подтип ЛКМ был определен верно (С1).

Закключение. Эпигенетический подход показал перспективность, но, как показал первый этап работы, нуждается в усовершенствовании. Для повышения точности метода представляется целесообразным выделять ДНК не из суммарной клеточной популяции ПК или КМ, а из моноклеарных клеток или из фракции В-лимфоцитов. Это позволит увеличить долю опухолевых клеток в образце и повысить точность метода. Кроме того, целесообразно рассмотреть возможность использования альтернативного набора CpG для классификации подтипов ЛКМ.

Бигильдеев А. Е.¹, Карпенко Д. В.¹, Миронов Р. В.²

ВВЕДЕНИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА МЫШАМ ВОССТАНАВЛИВАЕТ ОБРАЗОВАНИЕ ОЧАГОВ ЭКТОПИЧЕСКОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ, УТРАЧЕННОЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ СЕРИЙНЫХ КРОВОПОТЕРЬ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²МГУ им М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра иммунологии

Введение. Фактор некроза опухолей альфа (TNF-α) — мультифункциональный белок, одна из ключевых функций которого заключается в активации воспаления. Работы последних лет указывают на то, что иммунная система и стволовые клетки значительно регулируют друг друга. Ранее показано, что еще один ключевой игрок воспаления — интерлейкин-1β (ИЛ-1β) — ростовой фактор мезенхимных клеток-предшественниц костного мозга. Его введение мышам приводило к формированию увеличенных очагов эктопического кроветворения под капсулой почки у мышей. Поскольку экспрессия

ИЛ-1β может увеличиваться в клетках различной природы под воздействием TNF-α, мы предположили, что он также может влиять на размер очагов эктопического кроветворения.

Цель работы. Исследовать роль TNF-α в формировании очагов эктопического кроветворения у мышей, т.е. оценить влияние TNF-α на функцию мезенхимных стволовых клеток и их потомков *in vivo*.

Материалы и методы. В работе использовали самок мышей-гибридов первого поколения F1 (CBA x C57Bl/6). В эксперименте было три группы: контрольная ($n=4$, введение фосфатно-солевого

буфера), группа «БСА» ($n=4$, введение бычьего сывороточного альбумина), группа «TNF» ($n=4$, введение человеческого рекомбинантного TNF- α). Человеческий TNF- α способен связываться с мышиными рецепторами TNF- α и может быть использован в модельных экспериментах. Каждый фактор вводили в дозе 5 мкг/мышь. Инъекции производили однократно, внутривенно, за 48 часов до посадки очагов эктопического кроветворения. У каждой мыши отбирали кровь из хвоста за сутки до, через 2 часа и 48 часов после введения факторов. Объем забранной крови варьировал от животного к животному и составлял 50–300 мкл. Очаги эктопического кроветворения получали стандартным способом, имплантируя костный мозг одного бедра мыши-донора под капсулу почки мыши реципиента. Одна мышь-реципиент из группы БСА пала в день посадки очагов от послеоперационных осложнений.

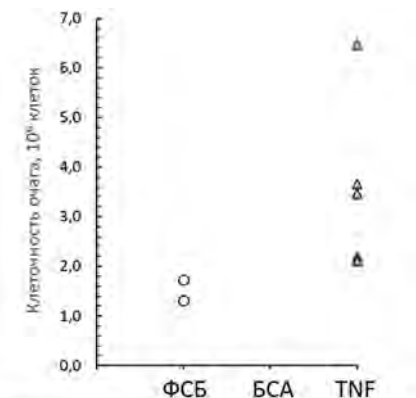


Рисунок. Размеры индивидуальных очагов кроветворения в экспериментальных группах. В группе, получавшей БСА, из шести удачно имплантированных фрагментов костного мозга сформировался только один очаг, размер которого был настолько мал, что достоверно оценить его не представлялось возможным

Через 42 дня после имплантации костного мозга оценивали наличие очага и его клеточность.

Результаты и обсуждение. В группах ФСБ и БСА (таблица) частота формирования очагов оказалась аномально низкой (25% и 16,7%, соответственно) и была существенно ниже частоты в группе TNF (62,5%). При введении мышам hTNF α наблюдалась тенденция к формированию очагов увеличенного размера по сравнению с контрольной группой мышей-реципиентов, которым вводили ФСБ (рисунок).

Закключение. TNF- α — ещё один фактор воспаления, вероятно опосредованно влияющий на функцию стромальных клеток-предшественниц костного мозга, в том числе МСК. Его предварительное введение мышам восстанавливает способность формировать такие очаги в организме мышей-реципиентов, которая без введения TNF α утрачивается или сильно снижается вследствие серийных заборов периферической крови.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00459, <https://rscf.ru/project/22-25-00459/>

Таблица. Результаты анализа очагов эктопического кроветворения

Группа	Очагов выросло/посажено	Клеточность очага, 10 ⁶ клеток
Контроль (ФСБ)	2/8	1,3
		1,7
БСА	1/6	N/A
TNF	5/8	3,5
		2,2
		2,1
		3,7
		6,5

Бигильдеев А. Е., Карпенко Д. В.

МЕЗЕНХИМНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА И ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Недавние исследования показали, что стволовые клетки регулируют не только адаптивное звено иммунной системы, но и врожденный иммунитет и являются участниками процесса инфицирования и избавления от инфекционных агентов. Примером могут служить мезенхимные стволовые клетки (МСК). Их значимость во взаимодействии с вирусами и в регуляции врожденного иммунитета длительное время недооценивалась, но появляется всё больше работ, в которых она признается.

Цель работы. Продемонстрировать роль мезенхимных стволовых/стромальных клеток во врожденном иммунитете.

Материалы и методы. Анализ научной литературы.

Результаты и обсуждение. Известно, что часть МСК *in vivo* — это перитциты, которые плотно контактируют с кровеносными сосудами, что делает МСК идеальными стражами на пути инфекции и одновременно мишенями для вирусов [1]. Показано, что МСК могут быть заражены различными представителями семейства *Herpesviridae*, вирусом птичьего гриппа H5N1, вирусом Зика и другими [2]. Эти резервуары сложно устранить иммунной системой, поскольку показано, что МСК костного мозга обладают иммунными привилегиями [3], что может являться частью иммунотолерантного микроокружения костного мозга [4, 5]. Таким образом, инфицирование МСК может способствовать длительным эффектам, создающим инфекционные осложнения, такие как реактивация вирусов у людей с ослабленным иммунитетом, в том числе у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, проходящими курсы таргетной или полихимиотерапии, индукционную и/или консолидирующую терапию в качестве предтрансплантационной подготовки перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), а также находящихся в агранулоцитозе

после ауто- или алло-ТГСК. Особенно важно учитывать возможность инфекции МСК, если в качестве источника трансплантата используются не мобилизованные CD34⁺ клетки, а костный мозг, а также в тех случаях, когда МСК, их потомки или их производные используются в целях профилактики реакции трансплантат против хозяина. Вместе с тем МСК играют важную роль в ответе на инфекцию. Показано, что экзосомы МСК из пуповины обладают выраженным противовирусным действием против вируса гепатита С. Они могут ингибировать репликацию вируса путем транспорта противовирусных экзосомальных микроРНК, включая miR-145, miR-221, miR-199a и let-7f, в клетки-мишени. Недавно было высказано предположение, что МСК обладают сильным антимикробным действием за счет экспрессии иммуномодулирующих факторов и секреции антимикробных пептидов и белков. Кроме того, есть сведения, что МСК обладают также противогрибковой активностью.

Литература

1. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-11093-2>
2. <https://doi.org/10.3390/ijms23148038>
3. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.993056>
4. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00179-8>
5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.01.017>

Закключение. МСК костного мозга — активный участник врожденного иммунитета. Необходимо тестировать МСК на инфицированность вирусами перед их клиническим применением. МСК или их производные могут быть новой нестандартной терапевтической опцией при инфекциях различной природы.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-0459, <https://rscf.ru/project/22-25-00459/>

Бирюков М. Ю.¹, Логинов В. И.², Чистяков С. И.¹, Абрамов С. А.¹, Иевлев С. В.¹

СИСТЕМА РАЗВИТИЯ ДОБРОВОЛЬНОГО БЕЗВОЗМЕЗДНОГО ДОНОРСТВА КРОВИ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ГБУЗ НО «Нижегородский ОЦК», ²ГБУЗ НО «Нижегородский ОЦК», Институт клинической медицины ННГУ им. Н.И. Лобачевского

Введение. Развитие системы безвозмездного донорства крови и ее компонентов в Нижегородской области выстроено с акцентом на регулярное донорство и популяризацию здорового образа жизни.

Цель работы. Оценить соответствие развития системы безвозмездного донорства крови и ее компонентов в регионе лучшим российским практикам.

Материалы и методы. Изучены лучшие российские практики Службы крови в области развития системы безвозмездного донорства крови и ее компонентов за 2018–2023 гг. Оценили соответствие развития системы безвозмездного донорства крови и ее компонентов в Нижегородской области лучшим российским практикам.

Результаты обсуждения. Прием доноров в ГБУЗ НО «НОЦК», его филиалах и на выездных акциях осуществляется по предварительной записи при личном обращении в регистратуру, по телефону, через портал ЕПГУ и сайт «НОЦК», в соответствии с фактической ежедневной потребностью медицинских организаций в компонентах донорской крови. Ежегодно распоряжением правительства Нижегородской области устанавливаются контрольные показатели по комплектованию безвозмездных доноров для каждого из районов области и г.Нижегорода. На 2023 год эти показатели составляют 60 000 донаций. В городских и муниципальных округах утверждается план по развитию безвозмездного донорства в районе. Особое внимание в ГБУЗ НО «НОЦК» уделяется работе с добровольческими организациями и инициативными группами граждан в рамках в сфере пропаганды безвозмездного донорства крови: «Ты — молодой донор» г. Бор; первичная профсоюзная организация ННГУ им. Н.И. Лобачевского; Центр

карьеры ННГУ им. Н.И. Лобачевского; Молодые доноры Дзержинска (проект «Pro100Донор»); Молодежная организация «Молодежка ОНФ»; ВОД «Волонтеры-медики». В результате создана сеть постоянных безвозмездных доноров крови с наименьшим риском передачи гемотрансмиссивных инфекций. В ГБУЗ НО «НОЦК» действует 9 каналов коммуникации с донорами. Ежемесячно по всем каналам коммуникации поступает до 120 обращений от доноров крови и ее компонентов. В электронном виде 60% обращений поступает через онлайн-чат на сайте Центра. Создана телефонная «горячая линия» по вопросам донорства крови и ее компонентов. Ведутся госпаблики в социальных сетях «ВКонтакте», «Одноклассники» и мессенджере «Telegram». В целях развития системы интерактивной коммуникации с донорами в ГБУЗ НО «НОЦК» успешно реализован проект «Разговоры с донорами за чашкой чая». В рамках проекта нижегородцы могли задать вопросы о донорстве крови и ее компонентов опытному наставнику и получить поддержку в намерении оставаться и развиваться в донорском движении. На XV Всероссийском форуме Службы крови (12.10.2023 г. Москва) проект «Разговоры с донорами за чашкой чая» признан одним из лучших в России в области развития безвозмездного регулярного донорства крови и ее компонентов.

Заключение. Благодаря активной работе ГБУЗ НО «НОЦК», при поддержке администрации города и области, по популяризации донорства крови и её компонентов, организована и эффективно действует система пропаганды донорства, вследствие чего количество доноров, желающих сдать кровь или её компоненты, превышает потребность медицинских организаций в компонентах донорской крови.

Брагина А. С., Байбулатова А. Ф., Билалов Ф. С., Панова М. В., Машков О. И.

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ (ХМЛ) В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

ГБУЗ РМГЦ

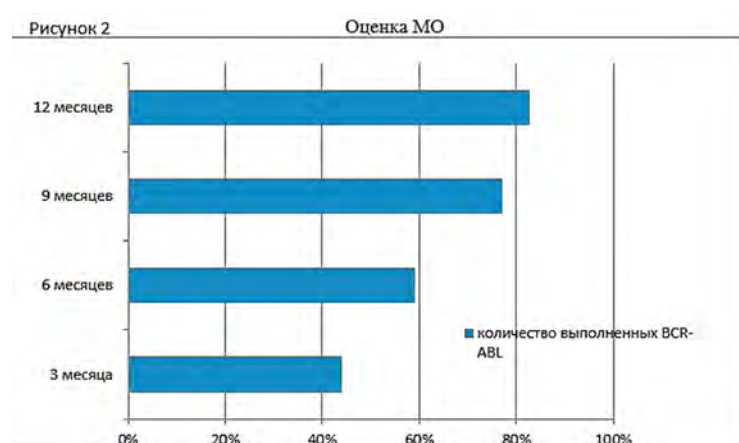
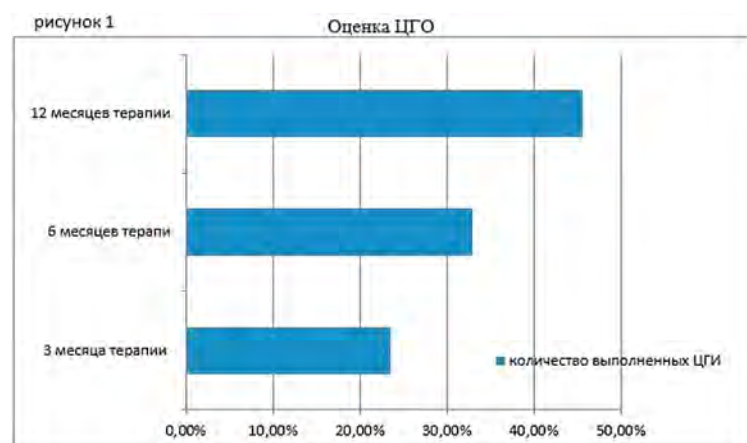
Введение. Для оценки эффективности терапии у пациентов с ХМЛ необходимо проводить своевременный мониторинг гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических показателей. Уровень минимальной остаточной болезни (МОБ) на разных сроках наблюдения позволяет прогнозировать дальнейшее течение заболевания. Достижение большого молекулярного ответа (БМО) и цитогенетического ответа (ЦГО) является благоприятным признаком длительной выживаемости без прогрессирования.

Цель работы. Оценить выполнение цитогенетических и молекулярно-генетических показателей у пациентов с ХМЛ при постановке диагноза и в течение первого года терапии.

Материалы и методы. Для анализа использовались данные 127 пациентов (68 мужчин и 59 женщин; возраст 18–85 лет, медиана 57 лет) с диагнозом ХМЛ. Периодичность мониторинга определялась Российскими клиническими рекомендациями по лечению ХМЛ от 2022 года.

Результаты и обсуждение. На момент постановки диагноза оценка риска по системам J.E. Sokal и ELTS определялась у 46% ($n=58$), все пациенты имели хроническую фазу. При постановке диагноза стандартное цитогенетическое исследование (ЦГИ) было выполнено у 67,7% пациентов ($n=86$), определение BCR-ABL у 86,6% ($n=110$). Количество выполненных молекулярных и цитогенетических исследований в течение первого года терапии представлено на рис. 1, 2. Наименьшее число ЦГИ и молекулярных исследований было выполнено в течение первых 6 месяцев терапии и увеличивалось к окончанию первого года. БМО достигнут у 82% пациентов, при этом только у 33% пациентов был зафиксирован в медицинской карте полный ЦГО.

Заключение. При постановке диагноза системы для оценки риска ХМЛ используются у меньшего количества пациентов, молекулярно-генетические и цитогенетические исследования проводятся у большинства пациентов. Оценка ответов в необходимые сроки



проводится у небольшого количества пациентов и увеличивается к 12 месяцам терапии. Обращает на себя внимание низкий процент выполненных ЦГИ на протяжении всего первого года терапии. Ведение

регистра пациентов с ХМЛ и увеличение доступности диагностических тестов в республике позволяет проводить своевременный мониторинг и обеспечивает своевременную смену терапии.

Буг Д. С., Кузнецов Ю. Н., Арзамасова В. И., Кудяшева О. В., Пирогова О. В., Абдулхаликова З. К., Измайлова Е. А., Бархатов И. М., Моисеев И. С., Кулагин А.Д.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Введение. Первично множественная опухоль (ПМО) — это наличие у пациента двух и более независимых злокачественных новообразований разных или одной систем. ПМО часто рассматривают в контексте потенциальной наследственной предрасположенности к онкологическим заболеваниям, однако в литературе генетическая характеристика таких пациентов представлена фрагментарно [Whitworth J. et.al, 2015].

Цель работы. Провести исследование мутационного статуса пациентов с ПМО кроветворной системы.

Материалы и методы. В исследование включено 5 пациентов с ПМО. Медиана возраста больных — 60 лет (58–68 лет), соотношение мужчин к женщинам 2:3. Пациент — диагноз: № 1 — острый лейкоз со смешанным фенотипом (ОЛСФ) и множественная миелома (ММ); № 2 — ММ и системный мастоцитоз (СМ); № 3 — ММ и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) СВ; № 4 — ММ, эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) с исходом в миелофиброз и меланому; № 5; бластная плазмочитоидная дендритоклеточная неоплазия (БПДКН) и хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ). Синхронное течение ПМО наблюдалось у трёх пациентов (пациенты № 2, 3 и 5). Для генетического исследования отбирались неселектированные $N=4$ и селектированные клетки костного мозга ($CD3^+$; $CD33^+$; $CD138^+$) $N=1$. Библиотека для полноэкзомного секвенирования (ПЭС) приготовлена согласно инструкции производителя (КАРА HyperExome, Roche, Швейцария). Для биоинформатической обработки использовался пайплайн GATK, программы DeepVariant для поиска герминальных вариантов и Mutect2 для соматических. Варианты с аллельной нагрузкой 30–70% относились к гетерозиготным, 90–100% — к гомозиготным

[Slavin T.P. et al., 2019]. Для определения клинической значимости вариантов использовались критерии ACMG.

Результаты и обсуждение. По данным ПЭС у всех пациентов обнаружены мутации в генах, ассоциированных с онкологическими заболеваниями (таб.1), из них гетерозиготные варианты с патогенным и вероятно патогенным значениями выявлены у трёх: № 1 (FANCA), № 2 (BRCA1, ADA2 и CHEK2) и № 5 (TET2). Также у пациента № 1 выявлена вторая мутация в гене FANCA соматического характера (класс III). У четырёх пациентов обнаружены варианты неустановленного значения: № 2 (CHEK2 и PTCH1), № 3 (ADA2), № 4 (UBR5), № 5 (POLE и TET2). Таким образом, у пациентов № 3 и 5 имелись по два варианта мутаций в генах ADA2 и TET2 соответственно с разной клинической значимостью. Также у пациента № 5 выявлен соматический вариант мутации, ассоциированный с фенотипом в гене MPL1 (класс I). При секвенировании селектированных образцов у пациента № 4 в пробах $CD38^+$ и $CD138^+$ обнаружен неслучайный соматический вариант мутации в гене JAK2 (класс I). Изолированно в $CD138^+$ клетках имелись еще 2 соматических варианта мутаций в онкогенах ASXL1 и EZH2 (класс III). Дополнительно во всех пробах обнаружена патогенная гетерозиготная мутация в гене AIRE, не имеющая отношения к фенотипу.

Заключение. Данные результаты продемонстрировали высокую генетическую гетерогенность среди пациентов с ПМО. Для достоверного определения влияния выявленных мутаций необходимо продолжить накопление генетических баз данных по пациентам с ПМО. Данное исследование может быть стать вспомогательным для дальнейших работ.

Таблица. Результаты ПЭС у пациентов с ПМО

№	Возраст	Пол	Диагноз	Ген	Вариант	Содержание в аллеле	Клиническая значимость	Ассоциация гена с онкологическим заболеванием
1	65 лет	Ж	ММ ОЛСФ	FANCA	c.G4199A	46,38%	ВП	Да
				NFI	c.G26A	10,70%	Класс III	Да
				FANCA	c.A914C	10,00%	Класс III	Да
2	58 лет	М	ММ СМ	CHEK2	c.T470C	52,08%	ВНЗ	Да
				PTCH1	c.2059_2060delinsTT	40,90%	ВНЗ	Да
3	60 лет	М	ММ ОМЛ	BRCA1	c.5125dupC	53,00%	П	Да
				CHEK2	c.A968C	55,00%	ВП	Да
				ADA2	c.G142T	47,00%	ВНЗ	Да
				ADA2	c.144delG	45,00%	П	Да
4	68 лет	Ж	ММ ЭТ Меланома	Проба $CD3^+$				
				UBR5	c.T5954C	55,00%	ВНЗ	Да
				AIRE	c.C769T	45,98%	П	Нет
				Проба $CD33^+$				
				AIRE	c.C769T	52,94%	П	Нет
				UBR5	c.T5954C	51,89%	ВНЗ	Да
				JAK2	c.G1849T	23,10%	Класс I	Да
				Проба $CD138^+$				
				AIRE	c.C769T	63,00%	П	Нет
				UBR5	c.T5954C	55,26%	ВНЗ	Да
				JAK2	c.G1849T	50,72%	Класс I	Да
5	58 лет	Ж	БПДКН ХММЛ	ASXL1	c.C1894T	35,94%	Класс III	Да
				EZH2	c.268delG	36,30%	Класс III	Да
				POLE	c.G1883C	53,00%	ВНЗ	Да
				TET2	c.C3869T	50,00%	ВНЗ	Да
				MPL1	c.G1544T	38,00%	Класс I	Да
				TET2	c.G1882T	32,00%	ВП	Да
				ATRX	c.3509_3510 insCAGA	16,00%	Класс III	Да

ВНЗ — вариант неустановленного значения, ВП — вероятно патогенный вариант, П — патогенный вариант.

Бялик Т. Е.¹, Купрышина Н. А.², Палладина А. Д.², Парамонова Е. В.², Лунина С. Ю.², Ястребцева С. С.³, Бидерман Б. Б.⁴, Тумян Г. С.¹

ОЦЕНКА МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ³ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ⁴ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Отношение к клинической значимости статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) за последние десятилетия претерпело серьезные изменения, связанные с эволюцией противоопухолевого лечения от стандартных схем иммунохимиотерапии до таргетных препаратов. Достижение МОБ-негативного статуса является основной целью лечения и коррелирует с длительными сроками выживаемости без прогрессирования (ВБП) болезни. Кроме этого, МОБ статус используется для определения объема терапии и ее дальнейшей коррекции.

Цель работы. Оценить минимальную остаточную болезнь у пациентов с ХЛЛ, получавших различные варианты лечения.

Материалы и методы. Оценка МОБ проводилась у 50 больных с ХЛЛ, 30 получали стандартную иммунохимиотерапию (группа А: FCR — 8, FCG — 4, BR — 14, BG — 4) и 20 — таргетную терапию с фиксированной продолжительностью лечения (группа В: G-Ven-5, VR-5, Akalabr-Ven-5, Ibr-Ven-5). МОБ оценивалась методом 4-цветной проточной цитометрии согласно протоколу Rawstron, 2007. В группе А анализ производился через 3 месяца после окончания лечения, в группе В для пациентов, получавших Ven-R/G — после 6 циклов и через 3 месяца после окончания лечения, а для пациентов, получавших Ven + Acalabr/Ibr — после 9 циклов, сразу после завершения комбинированной терапии и через 3 месяца. Характеристика больных представлена в таблице.

Результаты и обсуждение. В группе А эффективность лечения высокая: ПР — 16 (53,3%), ЧР — 13 (43,3%), СЗ — 1 (3,3%). МОБ-позитивный статус (МОБ+) определялся у 20 (67%), отсутствие минимальной остаточной болезни (МОБ-) было у 10 (33%). Медиана длительности полученного ответа в группе с МОБ- составила 42,5 месяцев (от 26 до 84 мес.), у МОБ+ медиана была 19 месяцев (от 10 до 60 мес.). У пациентов, получавших таргетную терапию (группа В), результаты лечения оказались значительно выше: ПР 16 (80%), ЧР 4 (20%); у 17

(85%) достигнут МОБ-негативный статус, и у всех 20 пациентов сохраняется ремиссия заболевания при медиане наблюдения 22 месяца.

Заключение. В группе больных, получавших таргетные препараты, частота достижения МОБ-негативного статуса была выше по сравнению с группой больных, получавших иммунохимиотерапию, что коррелирует с выживаемостью без прогрессирования заболевания и может считаться целевой конечной точкой лечения. Для утверждения стандартов МОБ-ориентированной терапии необходимо накопление клинических данных, что, безусловно, является важным направлением дальнейших исследований.

Таблица. Характеристика больных

	Группа А 30 пациентов	Группа В 20 пациентов
Пол М/Ж (n, %)	20 (67%)/10 (34%)	7 (35%)/13 (65%)
Возраст (медиана, диапазон)	63 года (38–76)	55 лет (29–84)
Стадия (n, %)		
В	27 (90%)	13 (65%)
С	3 (10%)	7 (35%)
Первая линия терапии	28 (93%)	12 (60%)
Рецидив/рефрактерность	2 (7%)	8 (40%)
IGHV – статус (n, %)		
немутированный	24 (80%)	17 (85%)
мутированный	6 (20%)	3 (15%)
делеция 11q (n, %)	5 (17%)	7 (35%)
делеция 13q	3 (10%)	2 (10%)
мутация в гене NOTCH1	3 (10%)	2 (10%)
делеция 17p	–	5 (25%)
мутация TP53	–	3 (15%)
делеция 17p и мутация TP53	–	3 (15%)
Трисомия 12	–	1 (5%)
6q-	–	1 (5%)
Комплексные нарушения кариотипа	–	1 (5%)

Бялик Т. Е.¹, Палладина А. Д.², Кичигина М. Ю.², Коломейцев О. А.², Бидерман Б. В.³, Купрышина Н. А.², Тумян Г. С.²

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕНЕТОКЛАКСА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ³ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Возможности лечения больных хроническим лимфолейкозом значительно расширились с появлением схем на основе венетоклакса и позволило регистрировать длительные ремиссии с неопределяемой минимальной остаточной болезнью, как и для пациентов, ранее не получавших лечение, так и для больных с рефрактерной и рецидивирующей формой заболевания. Мы представляем результаты лечения 26 пациентов, получавших терапию на основе венетоклакса.

Цель работы. Оценить эффективность венетоклакса в сочетании с моноклональными антителами анти-CD20, а также в комбинации с ибрутинином.

Материалы и методы. Терапию на основе венетоклакса получали 26 пациентов с хроническим лимфолейкозом: 10 — венетоклакс + обинтузумаб (G-Ven), 7 — венетоклакс + ритуксимаб (VR), 9 пациентов — венетоклакс в сочетании с ибрутинином (IV). Комбинированную терапию (IV) получали пациенты с крайне неблагоприятным прогнозом: изолированной делецией 17p не было выявлено ни у одного пациента, у 1 пациента обнаружена делеция 17p в сочетании с делецией 11q, делецией 13q и мутацией гена NOTCH1, делеция 17p в сочетании с мутацией гена TP53 наблюдалась у 5 пациентов, у 2-х из них еще обнаруживалась и делеция гена NOTCH1. Сочетание наличия делеции 17p и мутации гена TP53, а также комплексные нарушения кариотипа было выявлено у 2-х пациентов, у 2-х пациентов обнаруживалась мутация гена TP53 без обнаружения делеции 17p: у 1 — в сочетании с комплексными нарушениями кариотипа и у 1 пациента — в сочетании с делецией 13q. У пациентки с поражением ЦНС по типу нейролейкемии, обнаружена мутация в гене

NOTCH1 и не обнаружено ни делеции 17p, ни мутации в гене TP53. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика больных

	Все пациенты (26)	Группа G-Ven 10 пациентов	Группа VR 7 пациентов	Группа IV 9 пациентов
Пол М/Ж (n, %)	9 (35%)/17 (65%)	3/7	2/5	4/5
Возраст (медиана, диапазон)	55 (29–84)	51 (41–63)	59 (51–84)	55 (29–75)
Стадия (n, %)				
В	18 (69%)	10	3	5
С	8 (31%)	-	4	4
Первая линия терапии	13 (50%)	6	2	5
Рецидив/рефрактерность	13 (50%)	4	5	4
IGHV – статус (n, %)				
немутированный	24 (92%)	9	6	9
мутированный	2 (8%)	1	1	-
делеция 11q (n, %)	7	2	3	1
делеция 13q				2
мутация в гене NOTCH1	5	2		3
делеция 17p	7	-	1	6
мутация TP53	7	-	-	7
делеция 17p и мутация TP53	5	-		5
Трисомия 12		-		-
6q-	1	-	1	-
Комплексные нарушения кариотипа	4	-	1	3
Комплексные нарушения кариотипа + мутация TP53	3	-		3
Поражение ЦНС	1	-	-	1

Результаты и обсуждение. Оценка эффекта проводилась после 6 циклов комбинированного лечения в группах VR и G-Ven и после 9,14, 24 циклов комбинированной терапии в группе IV. Положительный результат был получен у всех пациентов. Полностью курс лечения завершили 2 пациента в группе G-Ven и 2 — в группе IV. Длительность эффекта составляет от 1 до 22 месяцев. Результаты терапии представлены в таблице 2.

Заключение. Лечение на основе венетоклакса является высокоэффективным и позволяет достигнуть большого количества ремиссий с неопределяемой минимальной остаточной болезнью. Пациентам

с неблагоприятным прогнозом показана терапия на основе венетоклакса в сочетании с ингибиторами БТК.

Таблица 2. Результаты терапии

Эффективность	G-Ven	VR	IV
Полная ремиссия	4	5	5
Частичная ремиссия	3	2	2
Стабилизация	3	-	2
Отсутствие минимальной остаточной болезни при исследовании костного мозга	4 (40%)	5 (71%)	5 (55%)
Длительность эффекта, медиана (разброс)	3,5 месяца (1–12)	4 месяца (3–14)	8,9 месяцев (1–22)

Ванеева Е. В., Росин В. А., Дьяконов Д. А., Глубоковских Н. В.

ВЗАИМОСВЯЗЬ CD8⁺ Т-ЛИМФОЦИТОВ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ С ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) представляет собой агрессивную опухоль со множеством подтипов, отличающихся по клиническим, иммунофенотипическим и молекулярно-генетическим характеристикам. Важное значение в онкогенезе имеет окружающая микросреда, которая формируется в результате образования перекрестных связей между опухолевыми клетками и разными типами окружающих их кариоцитов. Среди последних ключевое значение имеют Т-клетки. Цитотоксические лимфоциты (CD3⁺/CD8⁺) являются основными эффекторами в формировании иммунного ответа. Они стимулируют апоптоз за счет гранзим-перфоринового механизма или влияют на гибель злокачественных клеток, взаимодействуя с мембранными рецепторами клеток-мишеней CD95. Встречаются сведения о прогностическом значении количественного содержания цитотоксических лимфоцитов микроокружения при различных солидных опухолях. Работы, посвященные ДВКЛ, немногочисленны, их результаты неоднозначны.

Цель работы. Оценить взаимосвязь CD8⁺ Т-лимфоцитов опухолевого микроокружения с выживаемостью больных ДВКЛ.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили биоптаты опухолевой ткани (парафиновые блоки), полученные от 124 пациентов (медиана возраста — 59 лет) с впервые установленным диагнозом ДВКЛ. Все больные получали химиотерапию по протоколу R-CHOP. Период наблюдения составил 63 месяца, летальный исход установлен у 48 (39%) обследованных. Определение относительного количества CD8⁺ Т-лимфоцитов в биопсийном материале проводили с помощью иммуногистохимического и морфометрического методов.

Прогностически значимое пороговое значение уровня CD8⁺-клеток вычисляли с применением ROC-анализа. Взаимосвязь относительного количества цитотоксических лимфоцитов с общей (ОВ) и беспрогрессивной (БПВ) выживаемостью пациентов ДВКЛ оценивали с помощью метода Каплана — Мейера (log-rank test) и регрессионного анализа Кокса.

Результаты и обсуждение. Установлен пороговый уровень CD8⁺-клеток в биопсийном материале — 13%. Соответственно ему, всех обследованных разделили на группы с высоким (надпороговым, >13%) и низким (подпороговым, ≤13%) содержанием лимфоцитов. Установлено, что 5-летняя ОВ в группе больных с надпороговым уровнем CD8⁺-лимфоцитов соответствовала 78,3% (медиана не достигнута) против 45,3% (медиана 40 мес.) у пациентов с подпороговым их количеством (p=0,001). Низкий процент цитотоксических лимфоцитов в биоптатах ассоциировался с высоким риском развития летального исхода (p=0,001; OR=3,2; 95% ДИ=1,69–6,07). Значение 5-летней БПВ в случаях с высоким содержанием CD8⁺ Т-клеток соответствовало 60% (медиана не достигнута) по отношению к 45,3% — при низком числе лимфоцитов (медиана 39 мес.; p=0,036). Риск рецидива и/или рефрактерности к терапии у больных с подпороговым уровнем CD8⁺ был в 1,7 раза выше, чем у обследованных с более высоким их содержанием (OR=1,7; 95% ДИ=1,02–2,91).

Заключение. Относительное количество CD8⁺-лимфоцитов опухолевого микроокружения менее/равно 13% ассоциировано с низкой ОВ и БПВ пациентов ДВКЛ, получавших лечение по протоколу R-CHOP.

Варданян Р. В., Чуксина Ю. Ю., Митина Т. А.

РОЛЬ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В РАЗВИТИИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

ГБУЗ МО МОНИКИ

Введение. Первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН) — независимое развитие двух и более неоплазий одновременно или через определенный промежуток времени. Частота первично-множественных злокачественных неоплазий в мире, в зависимости от конкретной нозологии, колеблется в пределах от 2,4 до 17%. В России частота ПМЗН находится в диапазоне от 7 до 9%. Несмотря на интерес к проблеме ПМЗН, патогенез этого каскадного процесса не изучен. В этой связи, крайне важным является исследование функции звеньев противоопухолевого иммунитета человека. На текущий период времени в литературе имеется крайне мало данных, касающихся этой проблемы в аспекте именно ПМЗН. По данным литературы, Т-регуляторные клетки (CD4⁺CD25⁺hiCD127⁻) играют стратегическую роль в поддержании иммунного гомеостаза. Их функции тесно связаны с развитием широкого спектра патологий, включающие аутоиммунные заболевания и развитие злокачественных новообразований.

Цель работы. Определить клинико-прогностическое значение показателей адаптивного Т-клеточного звена иммунитета при ПМЗН у онкогематологических пациентов.

Материалы и методы. В настоящем проспективном когортном исследовании пациенты разделены на 2 группы: 1 группа — пациенты

с ПМЗН (сочетание 2-х и более новообразований солидные опухоли и неоплазии гемопоэтической и лимфоидной ткани (ХЛЛ)) и 2 группа сравнения — пациенты с ХЛЛ без наличия иных солидных новообразований. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. В исследование включены 22 пациента с верифицированным диагнозом ХЛЛ: первая группа состояла из 10 пациентов с зафиксированным рецидивом хронического лимфолейкоза в сочетании с ПМЗН, у второй группы из 12 пациентов зафиксирован рецидив ХЛЛ без наличия иных солидных неоплазий.

Результаты и обсуждение. При сочетании у пациентов рецидивирующего ХЛЛ с наличием ПМЗН выявлено существенное (p<0,001) снижение содержания популяции Т-лимфоцитов (CD3⁺) за счет выраженного снижения как хелперной (CD4⁺) (p<0,001), так и цитотоксической субпопуляций (CD8⁺) (p<0,001) лимфоцитов, резкое снижение содержания натуральных киллерных клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), по сравнению с группой пациентов, имеющих рецидив ХЛЛ без ПМЗН. Данные нарушения системы клеточного иммунитета в обеих сравниваемых группах пациентов выражены в еще более значительной степени по сравнению с группой практически здоровых лиц. Отмечено, что содержание 2-х популяций Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4⁺CD25⁺hiCD127⁻ и CD3⁺CD8⁺CD28⁻ в обеих

группах пациентов существенно ($p < 0,05$; $p < 0,001$ соответственно) выше, чем в референсной группе.

Заключение. Наличие ПМЗН у пациентов с рецидивом ХЛЛ значительно усугубляет выраженные нарушения Т-/NK-клеточного иммунитета, характерные для пациентов с изолированным ХЛЛ.

Уровень Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4⁺CD25^{hi}CD127⁻ при рецидиве ХЛЛ существенно увеличен по сравнению с нормальными значениями в обеих сравниваемых группах пациентов, но наличие ПМЗН у пациентов с рецидивом ХЛЛ значительно не влияет на его количественные значения.

Васильев С. А.¹, Белинин Г. Ю.², Горгидзе Л. А.¹, Ефремов Е. Е.¹, Гурия Г. Т.¹, Узлова С. Г.¹, Моисеева Т. Н.¹, Зозуля Н. И.¹, Соколова М. А.¹, Кохно А. В.¹

ЛЕЧЕНИЕ ТРОФИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ КОЖИ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО АУТОЛОГИЧНЫЙ ФИБРОНЕКТИН И ТРОМБОЦИТЫ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»

Введение. Фибронектин — белок внеклеточного матрикса, который определяет клеточную адгезию, распространение, миграцию, пролиферацию и апоптоз, и подразделяется на 2 формы — растворимую в плазме крови и клеточную нерастворимую, которая является основным компонентом внеклеточного матрикса. Выраженная репаративная активность плазменного фибронектина доказана и в настоящее время не подвергается сомнению: плазменный фибронектин участвует процессах репарации и заживления поврежденных тканей, способствует заживлению трофических язв и ран кожных покровов, роговицы, языка и разрастанию периферических нервов. Тромбоциты содержат в своем составе множество ростовых факторов, которые стимулируют регенеративные процессы и репарацию сосудистых и тканевых повреждений.

Цель работы. Разработка способа получения препарата аутологичного фибронектина, содержащего тромбоциты, из обогащенной тромбоцитами плазмы крови пациента и оценка эффективности этого препарата в лечении трофических поражений кожи.

Материалы и методы. Способы получения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы: а) аппаратный — на аппарате автоматического донорского плазмафереза PCS2 Haemonetics (Haemonetics Corporation, США), протокол PRP; б) центрифужный — на рефрижераторной центрифуге Roto Silenta RP 3100 (Helling, Германия) с использованием сдвоенных пластиковых контейнеров «Гемасин 500/450» («Синтез», Россия). Полученную такими способами обогащенную тромбоцитами аутоплазму пациента гепаринизировали (15000–20000 ЕД/л) и инкубировали при +4°C в течение 18–20 ч. Осадок отделяли от супернатанта

центрифугированием (4000g, 10 мин при температуре +4°C) растворяли в 50–70 мл 7% раствора натрия гидрокарбоната. Полученный препарат содержал 1,5–1,8 мг/мл аутофибронекина и тромбоциты исходной плазмы пациента. В дальнейшем 3 раза в день препарат наносили тонким слоем на трофический дефект кожи, предварительно обработанный 3% раствором перекиси водорода. Предлагаемым способом пролечено 86 пациентов (37 мужчин и 49 женщин в возрасте от 23 до 89 лет) с трофическими дефектами кожных покровов различной этиологии: трофические язвы на фоне тяжелого сахарного диабета, варикозная болезнь вен нижних конечностей, язвенно-некротический васкулит при криоглобулинемиях; пролежни и незаживающие раны у больных с поражением центральной нервной системы.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного лечения у всех больных наблюдался положительный клинический эффект, заключающийся в быстром очищении язвенной поверхности от фибрино-некротических масс, появлении и росте грануляций, ведущих к заживлению трофического кожного дефекта. Полное заживление трофических язв наблюдалось у 81 (94,2%) пациента. Ни у одного пациента не было отмечено местных аллергических реакций и реакций непереносимости, а также усиления болей в области поражения кожи. Рецидивов в течение 1–2 лет после заживления не было.

Заключение. Учитывая имеющиеся экспериментальные и клинические данные, мы разработали способ получения и исследовали клиническую эффективность препарата аутокрови больных для оценки стимулирующих возможностей аутофибронекина, полученного в комбинации с аутотромбоцитами.

Васильев С. А.¹, Горгидзе Л. А.¹, Моисеева Т. Н.¹, Соколова М. А.¹, Кохно А. В.¹, Зозуля Н. И.¹, Белинин Г. Ю.²

ПРИМЕНЕНИЕ КРИОАФЕРЕЗА С ГЕПАРИНОКРИОФРАКЦИОНИРОВАНИЕМ ПЛАЗМЕННЫХ БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»

Введение. Антифосфолипидный синдром (АФС) — это аутоиммунная патология, связанная с выработкой аутоантител к фосфолипидам клеточных мембран, сопровождающаяся развитием гиперкоагуляционного синдрома. Клинически эта патология чаще всего проявляется рецидивирующими тромбозами различной локализации, а у женщин еще и невынашиванием беременности. Лабораторно определяется повышенный уровень волчаночного антикоагулянта (ВА), удлинение АЧТВ, повышение D-димера; повышение антител к кардиолипину IgG, IgM, антител к бета-2-гликопротеину-1 IgG, IgM. Одним из решающих этапов в тактике лечения заболеваний, сопровождающихся развитием АФС, является элиминация циркулирующих и фиксированных иммунных комплексов, а также улучшение микроциркуляции, что позволяет добиться быстрого и значительного регресса клинической симптоматики.

Цель работы. Оценить эффективность разработанной нами методики криоафереза с гепаринокриофракционированием плазменных белков, позволяющей избирательно удалять патологические иммунные и макромолекулярные комплексы из циркуляции и использовать очищенную аутоплазму для плазмозамещения, в лечении больных с АФС.

Материалы и методы. Методика криоафереза была нами разработана и защищена авторским свидетельством № 1786706 от 08.09.1992. Больному проводится процедура плазмафереза удаленная плазма

гепаринизируется (5000 ЕД/л), замораживается при –20°C и центрифугируется (4500 g, 40–45 мин), осадок, содержащий макромолекулярные белковые комплексы, отделяется, а супернатант используется в качестве плазмозамещения. Данная методика применялась в лечении 46 пациентов (38 женщин и 8 мужчин) с различной патологией, сопровождающейся развитием АФС: 35 — первичный АФС с невынашиванием беременности на фоне гетерозиготной тромбофилии; 11 — вторичный АФС (миелопролиферативные заболевания, ревматическая патология и др.). У всех пациентов проводился лабораторный контроль коагулологических показателей до и после проведения 3–5 процедур криоафереза.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов отмечалась существенная положительная динамика: достоверное ($P < 0,001$) снижение уровня ВА (с 45,6 — 4,1 сек до 27,8 — 2,4 сек); нормализация АЧТВ и D-димера; снижение антител к кардиолипину IgG, IgM, антител к бета-2-гликопротеину IgG, IgM; регрессия клинических проявлений заболевания: исчезновение сетчатого ливедо, реканализация венозных тромбозов, снижение частоты транзиторных ишемических атак. При динамическом наблюдении пролеченных пациентов в течение 1,5–2 лет не было отмечено рецидивов как венозных, так и артериальных тромбозов, нарушений мозгового кровообращения; 32 женщины детородного возраста после проведения курса процедур криоафереза смогли забеременеть и успешно родоразрешиться.

Заключение. Разработанная нами методика криоафереза с гепаринкриофракционированием плазменных белков и обратным введением очищенной аутоплазмы показала высокую эффективность в лечении больных с АФС, позволяет подавить патологическую

секрецию аутоантител к фосфолипидам и процесс образования макромолекулярных белковых комплексов и добиться значительного регресса клинико-лабораторных проявлений антифосфолипидного синдрома.

Васильев С.А., Моисеева Т. Н., Соколова М. А., Зозуля Н. И., Кохно А. В., Горгидзе Л. А.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ-АССОЦИАЦИЯ С ПОЛИМОРФИЗМАМИ (МУТАЦИЯМИ) ГЕНОВ МТГФР, ДЕФИЦИТОМ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И В₁₂-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гомоцистеин является серосодержащей аминокислотой, которая не участвует в продукции белковых структур. Биохимически гомоцистеин может переходить в цистеин и в метионин. В трансформации гомоцистеина непосредственно участвуют гены фермента МТГФР и витамины группы В: В₁₂ (цианокобаламин), В₆ (пиридоксин), В₉ (фолиевая кислота). Перечисленные витамины не являются факторами тромбогенности, однако снижение метаболизма гомоцистеина, превращающее к гипергомоцистеинемии, является тромбогенным и опасным. Нормальная концентрация гомоцистеина в крови у мужчин и женщин составляет 5,0–12,0 мкмоль/л. Известно, что гипергомоцистеинемия развивается у пациентов с полиморфизмами мутаций МТГФР677, МТГФР 1298, МТРР и МТР. Нарушение деградации гомоцистеина в крови особенно ассоциируется с одновременным нарушением различных генов фолатного цикла, которые совместно вызывают снижение метаболизма гомоцистеина. Негативное влияние на метаболизм гомоцистеина могут оказывать витамины фолатного цикла, особенно при их множественном сочетании — В₆, В₁₂, В₉. В клиническом отношении исследование гомоцистеина является обязательным при типировании у больных с тромбозами вариантов тромбофилий.

Цель работы. Оценка сочетанных причин развития выраженной гипергомоцистеинемии у пациентки с полиморфизмами мутаций генов фолатного цикла, снижением фолиевой кислоты и с выраженной В₁₂-дефицитной анемией.

Материалы и методы. Пациентка Б.О.И. 43 лет, обратилась в ФГБУ НМИЦ гематологии в связи с выраженным анемическим синдромом. В 12-дефицитная анемия была диагностирована в 2012 г.

на фоне атрофического гастрита. Повторно консультирована в ФГБУ НМИЦ гематологии в 2016 и 2017 гг.

Результаты и обсуждение. Рекомендована и реализована терапия витамином В₁₂, на фоне которой полностью нивелирован анемический синдром и достигнута нормализация гемограммы. Рекомендована пожизненная терапия витамином В₁₂, которую пациентка не проводила. В 2023 г. вновь выявлена анемия макроцитарного характера (гемоглобин 84 г/л). При обследовании установлен сочетанный дефицит витамина В₁₂, сывороточного железа и фолиевой кислоты. Начата терапия витамином В₁₂ и фолиевой кислотой с хорошим ответом гемограммы. Исследования коагулограммы выявили признаки гиперкоагуляционного синдрома с повышением Д-димера до 1000 нг/мл, дополнительное исследование выявило резкое повышение в крови гомоцистеина — более 50 мкмоль/л, исследование полиморфизмов генов фолатного цикла обнаружило гетерозиготные мутации в генах МТГФР677 и МТГФР 1298. Представленное наблюдение демонстрирует выраженное повышение гомоцистеина в крови пациентки с гетерозиготными полиморфизмами генов МТГФР677 и МТГФР1298, что, однако, не объясняет степень выраженности гипергомоцистеинемии. Мы полагаем, что резкое повышение гомоцистеина в крови пациентки обусловлено сочетанием мутаций генов фолатного цикла с резким дефицитом витамина В₁₂ и дефицитом фолиевой кислоты.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что у больных с В₁₂-дефицитной анемией и тромбогенными рисками является целесообразным исследование мутаций генов фолатного цикла, уровня витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Довыденко М. В., Королева О. М., Караваева О. С., Дубняк Д. С., Попова Н. Н., Конова З. В., Масликова У. В., Омарова Ф. А., Кольгаева Э. И., Миронова Д. А., Карасева Л. А., Сайдуллаева И. С., Паровичникова Е. Н.

ТЕРАПИЯ СТЕРОИД-РЕФРАКТЕРНОЙ ОСТРОЙ РТПХ С ПОМОЩЬЮ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ МОНОНУКЛЕАРОВ, ПОДВЕРЖЕННЫХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМУ ФОТООБЛУЧЕНИЮ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Острая реакция трансплантат против хозяина (оРТПХ) резистентная к глюкокортикоидами ГКС остается одним из наиболее грозных осложнений, существенно ухудшающая результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК). В качестве одного из основных подходов терапии является экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ). Нами предложено использование криоконсервированных моноклеаров, подверженных экстракорпоральному фотооблучению (крио-ЭКФ) (Патент на изобретение № 2743816 от 26.02.2021 г.).

Цель работы. Оценка эффективности терапии оРТПХ, резистентной к ГКС с использованием крио-ЭКФ в ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России.

Материалы и методы. В исследование включено 16 пациентов с ГКС-резистентной оРТПХ, всем им проводили сеансы крио-ЭКФ. В группу исторического контроля вошло 17 пациентов с оРТПХ, которым проводили стандартные процедуры ЭКФ. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Результаты и обсуждение. Общий ответ составил 76,5%

при стандартных процедурах ЭКФ, 68,75% при выполнении крио-ЭКФ. Медиана времени до достижения общего ответа в группе ЭКФ составила 27 дней, а в группе крио-ЭКФ 17 дней. Мы проанализировали частоту достижения общего ответа к 14 и 28 дню в этих группах (табл. 2). Пациенты, получавшие крио-ЭКФ к 14 дню терапии более чем в 2 раза чаще достигали общего ответа. При оценке орган-специфического ответа наилучший результат терапии достигнут при поражении кожи, но и при вовлечении кишечника и печени получен процент удовлетворительного ответа см. рис.

Заключение. Экстракорпоральный фотоферез эффективный и малотоксичный метод лечения РТПХ. По нашим данным общий ответ составил

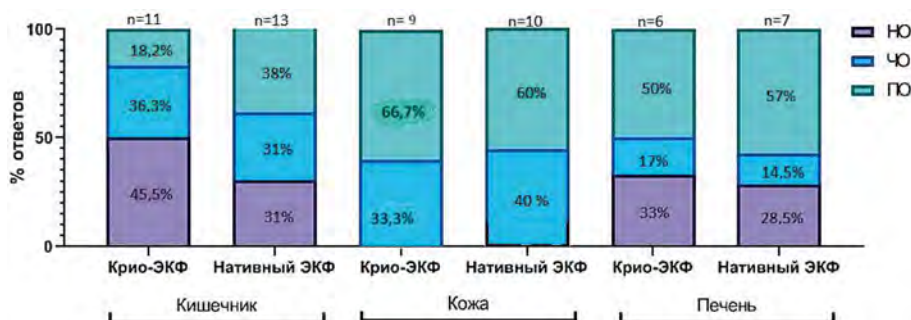


Рис. Ответ на терапию ЭКФ/крио-ЭКФ в зависимости от органа поражения.

Таблица 1. Характеристика больных

Параметр	ЭКФ (n=17), 2017–2019	Крио-ЭКФ (n=16), 2019–2023
Диагноз	ОМЛ	5
	ОЛЛ	3
	МДС/МПЗ	5
	Другие	5
Вид ТГСК	ММУД/MUD	2/8
	MRD/Haplo	7/-
ЭКФ или Крио-ЭКФ как линия терапии	2	1
	3	7
	4 и более	9
Степень оРТПХ	2	2
	3	13
	4	2
Пораженный орган	Кишечник,	13 (76,5%)
	Печень	7 (41,2%)
	Кожа	10 (58,8%)

76,5% при стандартных процедурах ЭКФ, 68,75% при выполнении крио-ЭКФ. Процедуры крио-ЭКФ показали высокую эффективность, в первую очередь у пациентов, у которых они используется как вторая линия терапии, что может позволить уменьшить количество линий терапии, улучшить качество жизни и уменьшить летальность, связанную с проведением иммуносупрессивной терапии.

Таблица 2. Достижение ответа к 14 и 28 дню терапии в зависимости от проведения процедур ЭКФ или крио-ЭКФ

	Общий ответ на терапию к 14 дню	Общий ответ на терапию к 28 дню
ЭКФ	11,8%	47,1%
Крио-ЭКФ	37,5%	62,5%
p	0,22	0,73

Васильева В. А., Караваева О. С., Омарова Ф. А., Масликова У. В., Кольгаев Э. И., Покровская О. С., Гапонова Т. В., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

СТРУКТУРА МЕДИЦИНСКИХ ОТВОДОВ У НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Несмотря на увеличение трансплантаций от гаплоидентичных доноров в структуре трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), доля алло-ТГСК от неродственных доноров остается существенной. Нами выполнен анализ несостоявшихся донаций у неродственных доноров центра заготовки (ЦЗ) ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Цель работы. Показать структуру медицинских отводов у российских неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), выявленных при обследовании перед донацией сотрудниками ЦЗ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы. Проанализированы причины медицинских отводов у неродственных доноров, запросы на активацию которых были получены в ЦЗ с января 2020 г. по ноябрь 2023 г.

Результаты и обсуждение. С января 2020 г. по ноябрь 2023 г. в ЦЗ было направлено 154 запроса на активацию и заготовку ГСК у доноров (139 запрос на доноров из рекрутингового центра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 15 — из других рекрутинговых центров). В 38 (24,7%) случаях донация не состоялась, из них 17 (44,7%) донаций ГСК не состоялось по причине отмены со стороны трансплантационного центра (рецидив или смерть пациента,

выбор другого донора и т.д.), в 10 (26,3%) случаях — в связи с отказом донора. У 11 (29%) доноров были выявлены медицинские противопоказания в процессе дообследования перед донацией. Наиболее частым отводом по медицинским показаниям было выявление гемотрансмиссивных инфекций — 6 (54,5%), у двух доноров был выявлен волчаночный антикоагулянт — 2 (18,2%), у одного (9,1%) — подозрение на хроническое миелопролиферативное заболевание, у одного (9,1%) — анемия средней степени тяжести и подозрение на злокачественное новообразование желудка, и у еще одного (9,1%) донора подозрение на боррелиоз.

Заключение. По нашим данным у 7,1% доноров, которые прошли подтверждающее типирование, были выявлены медицинские противопоказания к донации ГСК после проведенного медицинского обследования. Наиболее частым было обнаружение гемотрансмиссивных инфекций — 54,5%, выявление волчаночного антикоагулянта в 16,7% случаев. В связи с этим представляется необходимым обследования доноров на наличие гемотрансмиссивных инфекций перед проведением подтверждающего типирования, что позволит сократить затраты на дальнейшее обследование и транспортные расходы донора.

Виноградов А. В.¹, Резайкин А. В.², Сазонов С. В.², Константинова Т. С.³, Сергеев А. Г.⁴

ОСОБЕННОСТИ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНА *FLT3* ПРИ ОСТРОМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНОМ ЛЕЙКОЗЕ

¹ГАЗУ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», ²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», ГАЗУ СО «Институт медицинских клеточных технологий», ³ГАЗУ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», ⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Введение. Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) является специфическим подтипом острого миелоидного лейкоза, характеризующимся пролиферацией в костном мозге лейкемических клеток, имеющих морфологические характеристики атипичных промиелоцитов. Клиническое течение ОПЛ характеризуется благоприятным прогнозом общей выживаемости при условии включения в программы химиотерапии полностью транс-ретиноевой кислоты (АТРА). Транслокация t(15;17), выявляемая в большинстве случаев ОПЛ, обуславливает высокую химиочувствительность опухолевых клеток к АТРА. Однако появляются данные о генетической гетерогенности ОПЛ, что может обуславливать влияние на результаты лечения.

Цель работы. Определить особенности мутационного профиля гена *FLT3* у взрослых пациентов с ОПЛ.

Материалы и методы. В анализ включен 31 больной с верифицированным диагнозом ОПЛ в возрасте от 18 до 70 лет, диагностику и лечение которым осуществлялось в Свердловском областном гематологическом центре. Средний возраст пациентов составил 47,3 лет. На этапе диагностики ОПЛ выполняли цитологическое и цитохимическое исследование аспирата костного мозга, иммунофенотипирование,

цитогенетический анализ, детекцию транскриптов химерных генов *PML-RARA*, *BCRABL*, *CBFB-MYH11*, *AML1-ETO*, *MLL-MLLT3* ПЦР-методом, а также мутаций в гене *FLT3* методами фрагментного анализа и секвенирования.

Результаты и обсуждение. Большинство больных исследуемой группы были зрелого (n=13) и молодого (n=12) возраста. В шести случаях ОПЛ диагностирован у пожилых пациентов в возрасте от 60 до 70 лет. При цитогенетическом исследовании в 10 случаях (32,2%) выявлен нормальный кариотип, в 13 (41,9%) — изолированная t(15;17), по 1 случаю (3,2%) — t(15;17) в сочетании с прочими хромосомными aberrациями (inv(11), -20; inv(9); +8; +9), а также t(9;17). При этом в последнем образце определялись транскрипты химерного гена *PML-RARA bcr3* методом ПЦР, уровень относительной экспрессии составил 0,05%). Неуточненный цитогенетический вариант вследствие отсутствия метафазных пластинок в исследуемых препаратах установлен в трех наблюдениях (9,7%). В 9 пробах (29,0%) выявлены мутации в гене *FLT3*, из них 7 (22,5%) — внутренние tandemные дупликации (ITD), 2 — точечные мутации тирозинкиназного домена (6,5%). Наиболее

часто они обнаруживались при наличии t(15;17) с дополнительными аномалиями хромосом (4/4), t(9;17) (1/1), а также при изолированной t(15;17) (4/13). Средний уровень аллельной нагрузки *FLT3* ITD составил 0,39 (диапазон от 0,13 до 0,76). При лечении больных ОПЛ М1 при отсутствии медицинских противопоказаний использовали схемы, включавшие ATRA и антрациклиновый антибиотик (AIDA, ATRA+7+3). Стойкая клинко-гематологическая ремиссия была достигнута в 20 наблюдении (64,5%). В 11 случаях (35,5%)

фиксируются летальные исходы на этапе индукции-консолидации ремиссии, от рецидивов и интеркуррентных заболеваний (в т.ч. COVID-19 — у 3 пациентов, 9,7%).

Заключение. Таким образом, ОПЛ является генетически гетерогенным подтипом острого миелоидного лейкоза, выявляющимся преимущественно у лиц молодого и зрелого возраста и характеризующимся наличием дополнительных и неканонических хромосомных aberrаций в сочетании с мутациями гена *FLT3* у 16,1% пациентов.

Витрищак А. А.¹, Владовская М. Д.¹, Шапорова Н. Л.², Кулагин А. Д.¹

К ВОПРОСУ О ПОДГОТОВКЕ СПЕЦИАЛИСТОВ ГЕМАТОЛОГОВ В СЗФО

¹ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой, ²ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России

Введение. Роль образовательного процесса в подготовке кадрового резерва остается важнейшей в сфере повышения качества организации медицинской помощи по профилю «гематология».

Цель работы. Оценить возможности и эффективность подготовки специалистов по профилю «гематология» в СЗФО.

Материалы и методы. На основании открытых данных и опыта работы кафедры ГТиТ с курсом детской онкологии им. проф. Б.В. Афанасьева проведен анализ возможностей подготовки специалистов гематологов в СЗФО.

Результаты и обсуждение. В регионах СЗФО сохраняется кадровый дефицит среди врачей гематологов, в связи с чем вопросы их качественной подготовки представляют особый интерес. Обучение врачей гематологов проводится по программам высшего образования (уровень подготовки кадров высшей квалификации) программам ординатуры или программам дополнительного профессионального образования, программам профессиональной переподготовки (ПП) по специальности «Гематология». В СЗФО обучение врачей по специальности «гематология» проводится в 7 учебных заведениях. Программы ординатуры реализуются в 4 федеральных университетах Минздрава России, одном НИИ ФМБА и одном НМИЦ, все учреждения находятся в Санкт-Петербурге. Программы ПП реализуются 4 федеральных университетах МЗ, один из которых находится в Архангельске, остальные — в СПб. Ежегодно выделяются средства федерального бюджета для обучения до 25 человек в ординатуре по специальности «гематология» в образовательных учреждениях СЗФО, около 50% их них обучаются по целевым

направлениям. Следует отметить, что современной неблагоприятной тенденцией стало поступление в ординатуру случайных немотивированных кандидатов с высоким риском отказа от обучения при первом понимании специфики и сложности выбранной специальности. Обучение по программам ПП проводится за счет ассигнований федерального бюджета и с полным возмещением затрат на обучение. За счет средств федерального бюджета обучается до 20 специалистов за календарный год. Остаются актуальными проблемы качества подготовки врачей гематологов, так как наблюдается разрыв между освоенными теоретическими знаниями, практическими навыками и условиями клинической практики в Регионе, имеет место низкая информированность о порядке маршрутизации пациентов с гематологическими заболеваниями в каждом конкретном регионе. Выпускники образовательных программ не всегда в полной мере владеют современными принципами и методами лабораторной диагностики.

Заключение. В СЗФО имеются достаточные возможности для подготовки специалистов гематологов. Для устранения кадрового дефицита в гематологической службе необходимо формировать акцент на целевую форму подготовки и должную профессиональную ориентацию кандидатов для поступления в ординатуру. Наряду с другими механизмами мотивации, требуется повышать возможности профессиональной реализации специалиста. В образовательном процессе требуется усилить междисциплинарный компонент, включая интеграцию в образовательные программы учебных разделов по лабораторной диагностике.

Владовская М. Д.¹, Витрищак А. А.¹, Лазарева О. В.², Малолеткина Е. С.², Комаров Ю.И.³, Назарова Е. А.³, Туманова Ю. И.³, Алексеев С. М.⁴, Дунаев Ю. А.⁵, Кобиясов В. А.⁶, Мейке Г. А.⁷, Мясников А. А.⁸, Новицкий А. В.⁹, Новоселов К. П.¹⁰, Пройдаков А. В.¹¹, Фролова М. В.¹², Чупракова А. С.¹³, Кулагин А. Д.¹, Паровичникова Е. Н.²

ПРОБЛЕМЫ УЧЕТА ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

¹ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ³НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, ⁴Ленинградская областная клиническая больница, ⁵Архангельская областная клиническая больница, ⁶Псковская областная клиническая больница, ⁷Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Боянди, ⁸Республиканская больница им. В.А.Баранова, ⁹СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», ¹⁰Новгородская областная клиническая больница,

¹¹Коми республиканский онкологический диспансер, ¹²Областная клиническая больница № 1 г. Вологда, ¹³ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница»

Введение. Повышение эффективности и качества регистрации и учета пациентов с заболеваниями крови является ключевой составляющей развития гематологической службы в Российской Федерации. В 2022 году внедрена новая статистическая форма 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях», что позволило увеличить количество нозологий, подлежащих учету, а также уточнить некоторые нозологические группы.

Цель работы. Охарактеризовать проблемы учета пациентов с заболеваниями системы крови в субъектах РФ СЗФО.

Материалы и методы. Обследование гематологической службы субъектов РФ на территории СЗФО выполнялось в рамках выездных мероприятий НМИЦ гематологии под руководством главного специалиста гематолога МЗ РФ и деятельности главного специалиста гематолога МЗ РФ в СЗФО. По результатам сформированы соответствующие отчеты. Статистические сведения были получены из официальных открытых источников государственной статистики и ежегодного справочника «Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году» А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. Сведения обновленной формы 7 предоставлены Популяционным

раковым регистром НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Также использованы годовые отчеты главных внештатных специалистов гематологов субъектов РФ СЗФО.

Результаты и обсуждение. Механизмы учета ЗСК в субъектах не стандартизованы. Численность населения СЗФО в 2022 году составила 13,9 млн чел. По данным т.2000 формы 7 в СЗФО в 2022 году было зарегистрировано 3089 случаев ЗНО системы крови. До 3% не были учтены в указанных группах несмотря на то, что в группу попали, как острые миелоидные лейкозы, так и МДС/МПН. По данным таблицы 2100 формы 7 в СЗФО состоит на диспансерном учете на конец 2022 года 26866 пациентов с ЗСК. 65% пациентов с С81–96 состоит на учете 5 и более лет (таблица 1). Распространенность злокачественных лимфом в СЗФО составила 114/100 тыс. населения, лейкозов — 67,1/100 тыс.населения. Заболевания системы крови не злокачественной природы врач-гематолог учитывает в форме журналов посещения/госпитализации, картотек, списков и электронных таблиц. Существует гипотетическая возможность получать сведения о пролеченных пациентах из МИС МО, а также руководство субъекта может получать информацию из региональной МИС, ТФОМС

о количестве пациентов, получавших лечение с заболеваниями системы крови в течение года.

Заключение. Механизмы учета пациентов с ЗСК требуют усовершенствования. Необходима доработка формы 7 для учета ЗНО у пациентов с ЗСК, а также уточнение и стандартизация в подходах к учету трансформации в острый лейкоз при МДС/МПН. Необходимо

обеспечить возможность доступа ГВС и ракового регистра к различным источникам электронного оборота информации о пациенте с ЗСК, а также развивать отдельную систему регистрации и аналитики для гематологических больных. Требуют усовершенствования подходы снятия с учета в связи с летальным исходом и переездом пациента в другой субъект РФ.

Таблица. Состоит на диспансерном учете на конец 2022 года (26 866 пациентов) / Состоит на учете 5 лет и более. Ф. 7. Таблица 2100

Нозология	Лимфомы С81-С86, С88, С90, С96		Лейкозы С91-95		Истинная полицитемия D45		МДС D46		Другие D47	
Субъект	Состоит на учете на конец года	в т.ч. 5 лет и более	Состоит на учете на конец года	в т.ч. 5 лет и более	Состоит на учете на конец года	в т.ч. 5 лет и более	Состоит на учете на конец года	в т.ч. 5 лет и более	Состоит на учете на конец года	в т.ч. 5 лет и более
Архангельская обл.	1105	748	446	305	75	50	28	11	6	4
Ненецкий АО	32	18	13	9	0	0	0	0	0	0
Республика Карелия	690	458	389	256	170	113	52	24	17	14
Калининградская область	1142	762	494	346	9	0	88	0	182	0
Новгородская область	771	509	491	254	0	0	0	0	0	0
Мурманская область	880	610	663	449	13	1	10	1	5	0
Вологодская область	955	539	631	442	4	0	3	0	5	0
Республика Коми	965	660	643	452	58	18	11	2	65	17
Санкт-Петербург	7152	4575	4633	2901	109	85	33	11	539	186
Ленинградская область	1513	915	591	428	0	0	0	0	1	0
Псковская область	662	457	342	198	38	29	18	7	125	102
СЗФО	15867	10251	9336	6040	476	296	243	56	945	323

Владовская М. Д.¹, Морозова Е. В.¹, Алексеев С. М.², Дунаев Ю. А.³, Кобясов В. А.⁴, Мейке Г. А.⁵, Мясников А. А.⁶, Новицкий А. В.⁷, Новоселов К. П.⁸, Пройдаков А. В.⁹, Фролова М. В.¹⁰, Чупракова А. С.¹¹, Кулагин А. Д.¹

ОРГАНИЗАЦИЯ И ДОСТУПНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

¹ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, ²Ленинградская областная клиническая больница, ³Архангельская областная клиническая больница, ⁴Псковская областная клиническая больница, ⁵Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина, ⁶Республиканская больница им. В.А. Баранова, ⁷СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», ⁸Новгородская областная клиническая больница, ⁹Коми республиканский онкологический диспансер, ¹⁰Областная клиническая больница № 1 г. Вологда, ¹¹ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница»

Введение. Современная диагностика и мониторинг эффективности лечения заболеваний системы крови требуют выполнения цитогенетических (ЦГ) и молекулярно-генетических (МГ) исследований. Доступность этих исследований определяет результаты терапии для данной категории больных.

Цель работы. Определить доступность ЦГ и МГ методов исследования в субъектах СЗФО на модели хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ).

Материалы и методы. Выполнено анкетирование главных специалистов-гематологов СЗФО по состоянию на ноябрь 2023 г.

Результаты и обсуждение. Лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики в МО представлены в 2 из 11 субъектов (СПб, ЛО), запланировано открытие лаборатории в Новгородской области. Необходимый спектр тестов для диагностики ХМПЗ содержит тарифное соглашение по ОМС в Ленинградской области и, частично, в Санкт-Петербурге. Из 8 субъектов биологический материал пациентов направляется в федеральные медицинские учреждения Санкт-Петербурга (РосНИИГТ — 8, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова — 2, НМИЦ им. В.А. Алмазова — 1) и в коммерческие лаборатории в счет прямых расчетов между учреждениями. Возможности коммерческих лабораторий используют 6 субъектов, в большинстве случаев финан-

сирование исследований происходит за счет учреждения, в которое госпитализирован пациент (по тарифу КСГ). В 5 регионах лабораторная диагностика осуществлялась за счет внебюджетного финансирования, 6 субъектов указывают, что лабораторная диагностика выполнялась за личные средства пациента. Оплата диагностики ХМПЗ за счет средств ОМС полностью отсутствует в двух регионах. Определены потребности в выполнении исследования маркеров в СЗФО: p190t1715, p210 — 2530, Jak2 — 3360 и выявление T315I — 130 в год, которые в 2023 году были удовлетворены на 43, 68, 75 и 35% соответственно. Для всех субъектов СЗФО актуальна проблема логистики биологических материалов и ее оплаты, особенно в случаях отсутствия возможности доставки наземным транспортом. Логистику биообразца воздушным транспортом могут осуществлять только коммерческие компании.

Заключение. Территориальная удаленность, а порою изолированность, некоторых субъектов требует развития лабораторной базы ЦГ и МГ исследований непосредственно в субъекте. Необходимо продолжить погружение лабораторных исследований для диагностики и мониторинга эффективности лечения заболеваний крови в тарифные соглашения ОМС. Требуется поддерживать логистику биологических образцов, в том числе законодательно, особенно в регионах с воздушным транспортным сообщением.

Власова Е. Е., Македонская О. Г., Касаткин М. А., Фаенко А. П., Фишер А. А.

ЦИФРОВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ СЛУЖБЫ КРОВИ ЗА 15 ЛЕТ

ФГБУЗ «Центр крови ФМБА России»

Введение. Начиная с 2008 года в рамках национального проекта «Здоровье» и государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения», в части мероприятий по развитию службы крови под управлением ФМБА России успешно реализуются создание и ведение единой базы данных по осуществлению мероприятий, связанных с обеспечением безопасности донорской крови и ее компонентов, развитием, организацией и пропагандой донорства крови и ее компонентов (ГИС ЕИБД). За прошедший период сформирована нормативно правовая база, регулирующая порядок ведения ГИС ЕИБД.

Цель работы. Основные задачи, решаемые в рамках цифровизации службы крови Российской Федерации: 1. Управление и контроль деятельности в сфере донорства крови. 2. Обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов. 3. Развитие коммуникаций с донорским контингентом. 4. Информационная безопасность.

Материалы и методы. На сегодня география охвата единым информационным пространством службы крови распространяется на 85 субъектов РФ. Более 300 станций и отделений переливания крови используют в своей производственной деятельности

Автоматизированную информационную систему трансфузиологии (АИСТ) и осуществляют информационный обмен в составе ГИС ЕИБД. Создана ведомственная защищенная сеть передачи данных. Зарегистрировано более 10,7 млн карт доноров крови и ее компонентов и более 54,7 млн донаций.

Результаты и обсуждение. В текущем году с использованием витрины данных более 150 000 доноров записались на донацию через Единый портал государственных и муниципальных услуг (функций) (ЕПГУ), более 1 млн 800 тыс доноров получили справки о донации в своём личном кабинете на ЕПГУ. ГИС ЕИБД содержит информацию о донорах и их биометрических данных, донациях, противопоказаниях к донорству, о деятельности субъектов обращения донорской крови и (или) ее компонентов, реестр почетных доноров и т.д. В соответствии с требованиями Федерального закона от 26.07.2017 № 187-ФЗ «О безопасности критической информационной инфраструктуры Российской Федерации», ГИС ЕИБД внесена в реестр значимых объектов критической информационной структуры с присвоением 1-й категории. Продолжается поэтапное налаживание процесса

интегрирования и взаимодействия ГИС ЕИБД с Государственной системой обнаружения, предупреждения и ликвидации последствий компьютерных атак (ГосСОПКА).

Заключение. В дальнейшем развитие системы планируется в соответствии с принципами клиентоцентричности, технологической независимости и цифровизации всех процессов в сфере донорства крови и ее компонентов. В направлении клиентоцентричности планируется предоставить возможность осуществлять донорскую функцию без предъявления документов, автоматически перечислять донору компенсацию, проактивно присваивать звание Почетный донор и перечислять ежегодную выплату, принимать участие в промоакциях, контролировать показатели своего здоровья и отправлять оценку удовлетворенности от деятельности учреждений службы крови. В направлении технологической независимости планируется импортозамещение и переход на Единую цифровую платформу Российской Федерации «ГосТех», с централизацией основных сервисов и использованием ГосОблака. Таким образом, единая эффективная платформа способна обеспечить деятельность службы крови в целом.

Войтко М. С.¹, Поспелова Т. И.¹, Скворцова Н. В.¹, Шебуняева Я. Ю.², Сорокин О. В.³

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СИНБИОТИКОВ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ²БУЗ НСО «Городская Новосибирская областная клиническая больница», ³ООО «ВедаГенетика»

Введение. В основе развития гастроинтестинальных осложнений химиолучевой терапии у больных гемобластомами лежат дисбиотические процессы, характеризующиеся подавлением нормальной микрофлоры кишечника, активизацией оппортунистических микроорганизмов, высоким риском их транслокации в несвойственные биотопы и эндогенного инфицирования. Актуальность поиска лечебно-профилактических мероприятий для уменьшения количества осложнений со стороны ЖКТ, возникающих на фоне противоопухолевого лечения, не вызывает сомнений. Решением данной проблемы является рациональная АБТ и сопроводительная терапия синбиотиками.

Цель работы. Оценить эффективность применения синбиотиков у больных лимфомами в дебюте заболевания с целью коррекции дисбиоза.

Материалы и методы. В проспективное исследование было включено 40 больных лимфомами (мужчин — 4, женщин — 36). Средний возраст пациентов составил 45 (34; 54,5) лет. Среди обследуемых преобладали пациенты с III и IV стадиями заболевания ($n=26$, 65%). Методом случайной выборки пациенты были разделены на 2 группы: 20 человек, которые получали перорально синбиотик и 20 пациентов с лимфомами из группы сравнения, которые получали только стандартную ПХТ. Комплексная оценка состояния микрофлоры кишечника выполнялась методом ПЦР-РТ.

Результаты и обсуждение. В дебюте заболевания выраженный дефицит общей бактериальной массы наблюдался у 7 (17,5%) больных, дефицит бифидобактерий — у 29 (72,5%) пациентов, снижение количества лактобактерий — среди 34 (85%) обследуемых. Анаэробный дисбаланс преобладал у пациентов с более

злокачественными лимфомами в сравнении с больными, имеющими индолентный вариант опухоли ($p=0,04$). Микробиом, обогащенный *E. coli* чаще диагностировался у пациентов с локализованным опухолевым процессом в сравнении с обследуемыми с III и IV стадиями заболевания ($p=0,03$). Клинические проявления дисбиоза кишечника в дебюте заболевания характеризовались следующими симптомами: боль в животе ($n=4$, 10%); метеоризм ($n=6$, 15%); диарея ($n=8$, 20%). У больных, получавших в качестве сопроводительной терапии синбиотик, количество *Bifidobacterium* spp. ($p=0,000005$), *Lactobacillus* spp. ($p=0,00007$) и *F. prauznitzii* ($p=0,003$) было достоверно больше в сравнении с результатами пациентов, которые получали только стандартные курсы ПХТ. Сравнительная оценка медиан концентраций биохимических показала, что у больных, получавших синбиотик концентрация ЛДГ ($p=0,000001$) и СРБ ($p=0,04$) была достоверно ниже в сравнении с группой контроля, не получавшей терапию. Установлено, что в группе больных, получавших синбиотик до начала противоопухолевого лечения, достоверно реже встречались тошнота ($p=0,0009$), метеоризм ($p=0,03$), диарея ($p=0,04$), ассоциированные с химиотерапией.

Заключение. Дисбиоз кишечника у больных гемобластомами имеет многофакторный характер, обусловленный деструктивными процессами в организме вследствие роста и развития опухоли, нарушением функционального состояния различных органов, АБТ и назначением цитостатических препаратов. Использование синбиотика в составе комплексной терапии больных лимфомами позволит существенно уменьшить степень выраженности дисбиоза кишечника и улучшить результаты ПХТ.

Волков Н. В.¹, Иванов Г. Н.¹, Миклин Д. Н.¹, Тарасова Е. В.¹, Громова Е. Н.¹, Зайцева М. А.¹, Иванова Д. Т.¹, Кузнецова В. А.¹, Ипатова Н. Г.¹, Никитин Е. Н.²

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

¹БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР», гематологическое отделение, ²ФГБОУ ВО ИГМА МЗ РФ, кафедра факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии

Введение. Анализ результатов терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) в условиях регионального гематологического центра позволит не только оценить эффективность, но и определить вектор дальнейшего развития гематологической службы Удмуртской Республики (УР).

Цель работы. Проанализировать результаты лечения ОМЛ в Удмуртской Республике.

Материалы и методы. В период с января 2017 по декабрь 2022 года в гематологическое отделение БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» госпитализировано с первично выявленным диагнозом ОМЛ 144 пациента. Терапию получили 136 человек, 8 отказались. Медиана наблюдения составила

5,95 (0,1–64,6) мес. Характеристики группы представлены в табл. Тактика терапии определялась возрастом и соматическим состоянием пациента. Для соматически сохранных пациентов проводилась стандартная терапия, включающая индукционный курс химиотерапии (ХТ) «7+3» (цитарабин 100 мг/м² в/в 2 р в сут 1–7 день, даунорубицин 60 мг/м² 1–3 день или митоксантрон 10 мг/м² 1–3 день терапии) с двумя аналогичными курсами консолидации. Высокодозная консолидация у 10 человек. Поддерживающая ХТ проводилась в течение 2 лет с применением 1 курса 5+2 (цитарабин 100 мг/м² в/в 2 р в сут 1–5 день и даунорубицин 45 мг/м² 1–2 день) и дальнейшей ротации курсов «5+5» (цитарабин 100 мг/м² в/в или п/к 2 р в сут и меркаптопурин

60 мг/м² внутрь 1–5 сут) и “5+ЦФ”(цитарабин 100 мг/м² в/в или п/к 2 р в сут и циклофосфамид 650 мг/м² 1-й день терапии). Алло-ТГСК выполнено 5 пациентам. Не подходящим для стандартной индукционной терапии пациентам проводилась ХТ пониженной интенсивности. Статистический анализ проводился при использовании программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21.0.

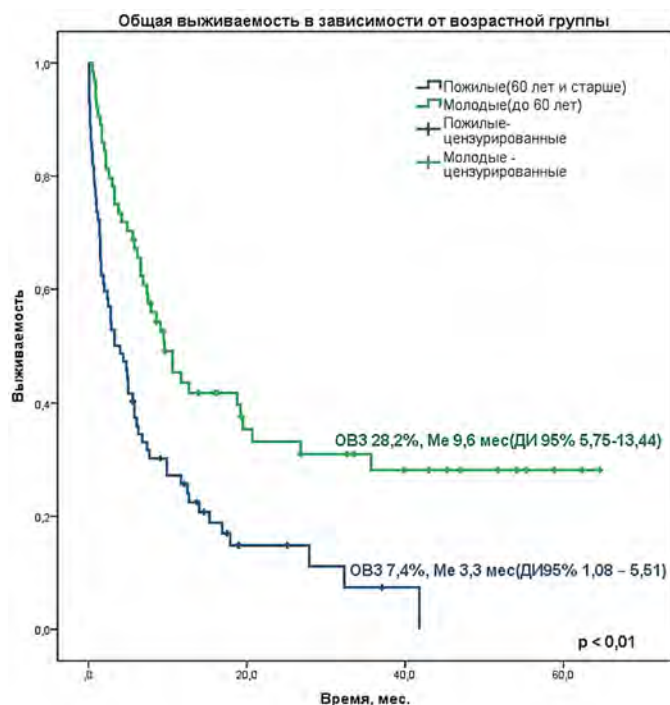


Рисунок 1. Общая выживаемость

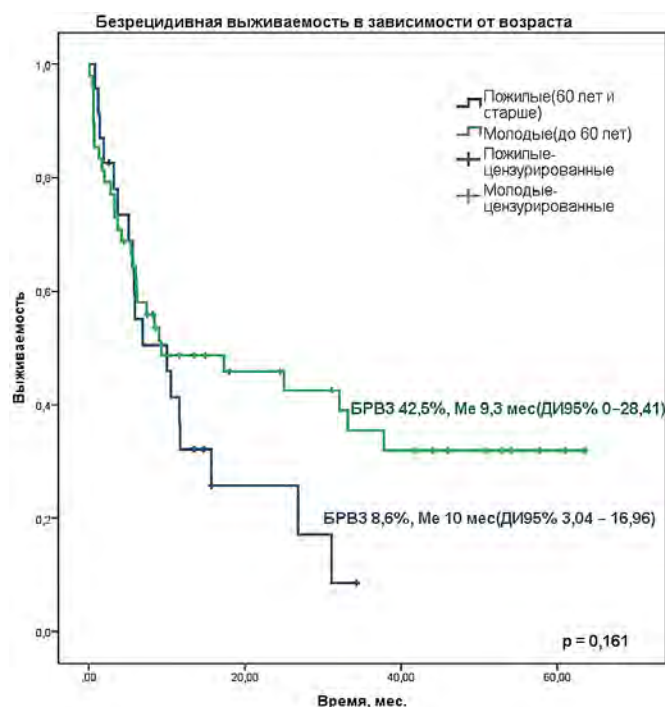


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость

Результаты и обсуждение. Ранняя летальность (до 30 дней) у молодых пациентов составила 7,8% ($n=5$), у пожилых 25% ($n=18$). При использовании стандартной ХТ ($n=86$) полная клинико-гематологическая ремиссия (ПР) достигнута у 51 (59,3%) пациента: у 42 (65,6%) молодых и 9 (39,1%) пожилых, рецидивы развились у 21 (41,2%); резистентное течение у 16 (18,6%). При использовании низкодозных режимов ($n=50$) ПР у 14 (28%) пациентов, рецидивы у 10 (71,4%); резистентное течение у 16 (32%). Общая 3-летняя выживаемость (ОВ3) в общей группе составила 18% с медианой дожития (Me) 6,2 мес. (ДИ95% 4,28–8,11). У молодых пациентов ОВ3 28,2%, Me 9,6 мес (ДИ95% 5,75–13,44); у пожилых ОВ3 7,4%, Me 3,3 мес (ДИ95% 1,08 – 5,51), $p<0,01$ (рис. 1). Безрецидивная 3-летняя выживаемость (БРВ3) в общей группе составила 27,2%, с Me 9,3 мес. (ДИ95% 4,22–14,38). У молодых пациентов БРВ3 42,5%, Me 9,3 мес (ДИ95% 0–28,41), у пожилых БРВ3 8,6%, Me 10 мес (ДИ95% 3,04 – 16,96), $p=0,161$ (рис. 2). При многофакторном регрессионном анализе методом Кокса на ОВ неблагоприятно влияло недостижение ПР после 1 курса ХТ, цитогенетическая группа высокого риска, ЛДГ более 700 Ед/л, вторичный характер ОМЛ; на БРВ недостижение ПР после 1 курса ХТ и высокий цитогенетический риск.

Заключение. Проведенный анализ на примере регионального центра подтверждает доказанную в многоцентровых клинических исследованиях необходимость стратифицировать терапию согласно молекулярным и цитогенетическим группам риска с применением в части случаев иных режимов лечения, а также увеличения доли проведения алло-ТГСК.

Таблица. Характеристика пациентов

Показатель	Общая группа	До 60 лет	60 лет и старше	p
Кол-во пациентов, чел.	136	64	72	
Пол				0,116
Мужчины, n	71	38	33	
Женщины, n	65	26	39	
Возраст, Me (min–max), лет	61 (19–84)	50 (19–59)	69 (60–84)	<0,01
Типы ОМЛ				
de novo ОМЛ, n	109	52	57	
ОМЛ из МДС, n	7	2	5	
ОМЛ из ХМПЗ, n	5	2	3	
ОМЛ из ХМПЗ/МДС, n	2	1	1	
Вторичный ОМЛ, n	13	7	6	
Кариотип				0,029
Благоприятный, n	6	6	0	
Промежуточный, n	46	21	25	
Неблагоприятный, n	24	15	9	
Лабораторные показатели, M (min–max)				
Гемоглобин, г/л	79 (35–135)	82 (37–126)	75 (35–135)	0,056
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	67 (1–499)	69 (1–324)	65 (5–499)	0,7
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	42,2 (0,86–376)	48,8 (1–340)	36,4 (0,86–376)	0,31
Гиперлейкоцитоз (более 100×10^9 /л), n	19	11	8	0,308
ЛДГ, ед/л	1026 (157–4925)	1196 (183–4925)	874 (157–3654)	0,139
Бласты в периферии, %	41 (0–96)	47 (0–96)	36 (0–96)	0,061
Бласты в костном мозге, %	57 (0–97)	62 (0–97)	53 (15–96)	0,046
Варианты терапии				<0,01
Стандартная химиотерапия, n	86	63	23	
Низкодозная химиотерапия всего, n, из них:	50	1	49	
Малые дозы цитарабина, n	39	1	38	
Азацидин, n	5	0	5	
Прочее, n	6	0	6	

Волошин С. В.¹, Гарифуллин А. Д.², Чебыкина Д. А.³, Овчинникова Т. В.³, Шмидт А. В.³, Мартынкевич И. С.³,
Немсвиридзе Н. Н.³, Сидоркевич С. В.³

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, ²ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», ³ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА»

Введение. Помимо стандартных цитогенетических и молекулярно-генетических исследований метод высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) все чаще входит в рутинную практику при диагностике, прогнозировании течения заболевания, а также выборе таргетной терапии у больных лимфопролиферативными новообразованиями и множественной миеломой (ММ), в частности. Результаты секвенирования панели генов методом NGS позволяют не только определить прогноз, но и, благодаря накоплению и систематизации данных, обнаружению новых мутаций, способствуют более глубокому пониманию патогенеза ММ. Значительные достижения в диагностике и лечении ММ позволили существенно повысить показатели выживаемости, однако исключить ММ из списка неизлечимых заболеваний пока не удастся. ММ остается неоплазией, требующей разработки и внедрения новых диагностических и лечебных подходов, большинство из которых будет базироваться на фено- и генотипических особенностях опухолевых клеток.

Цель работы. Изучить прогностическую значимость мутаций генов и вовлекаемых в патогенез внутриклеточных сигнальных путей у пациентов с ММ с применением NGS-анализа.

Материалы и методы. У 47 пациентов с ММ был проведен мутационный скрининг. В исследование включены 20 пациентов в возрасте от 46 до 84 лет (медиана возраста 64 года). Медиана наблюдения составила 27,4 месяца. К группе высокого цитогенетического риска согласно классификации mSmart 3.0 были отнесены 30% больных. Группу неблагоприятного прогноза согласно R-ISS составили 40% пациентов. Всем пациентам проведен мутационный скрининг

с использованием NGS-панели зондов к 118 генам. Анализ ДНК пациента проведен на платформе NextSeqIllumina методом парно-концевого чтения. Интерпретация клинической значимости предположительно соматических вариантов проводилась на основании рекомендаций Association for Molecular Pathology.

Результаты и обсуждение. Генетические aberrации выявлены у всех исследуемых пациентов, в среднем определялись 7 мутаций (от 4 до 12 у одного больного). У 4 из 20 пациентов с обнаруженными 2 и более клинически значимыми мутациями в анамнезе наблюдалась первичная рефрактерность к стандартной терапии. Наличие первичной рефрактерности к лечению являлось неблагоприятным фактором по данным анализа беспрогрессивной выживаемости (БПВ) (95% ДИ: 41,9–91,6, $p=0,0012$) (рис. 1). Наибольшая частота мутаций отмечалась в генах: KMT2C — 20%, DNMT3A — 20%, TP53 — 10%, CREBBP — 31%, NOTCH2 — 10%. Мутации неясного клинического значения встречались с частотой 74%. Говоря о результатах терапии, аутологичная трансплантация (ауто-ТГСК) послужила значимым фактором в улучшении эффективности проводимого лечения: у пациентов, которым была выполнена ауто-ТГСК 3-летняя ВВП составила 71,4% (95% ДИ: 41,44,97–91,6100,0), а у больных без трансплантации — 34,2% (95% ДИ: 14,1–82,8), $p=0,049$) (рис. 2).

Закключение. Таким образом, данные, полученные при применении NGS технологии, позволяют подтвердить генетическую гетерогенность и клональную природу заболевания, что может послужить основой для разработки более точных прогностических моделей для оценки факторов риска у больных ММ и персонализированного лечения.

Рисунок 1. БПВ с учетом наличия химиорезистентности

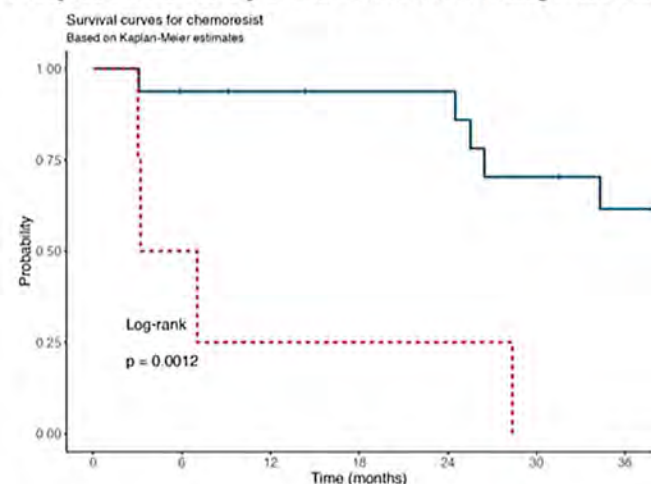
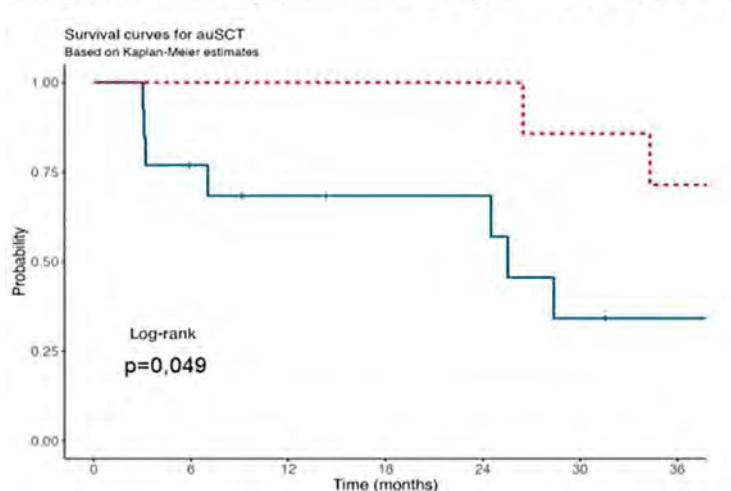


Рисунок 2. БПВ с учетом наличия ауто-ТГСК в анамнезе



Волчёнков С. А.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

Введение. Влияние комбинированной нутритивной поддержки на риск развития белковой недостаточности у пациентов с лимфомой Ходжкина при проведении трансплантации аутологичных стволовых клеток.

Цель работы. Оценить влияние комбинированной нутритивной поддержки на риск развития гипопроteinемии, гипоальбуминемии, частоту мукозитов тяжелой степени тяжести, зависимость от гемотрансфузий и время приживления трансплантата во время проведения высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК у пациентов с ЛХ.

Материалы и методы. В исследовании были проанализированы 68 пациентов с лимфомой Ходжкина, получавших высокодозную

химиотерапию с только парентеральной нутритивной поддержкой (НП) в период с 2013 по 2016 год, и 71 пациент, проходивший лечение в период с 2016 по 2020 год, которые получали комбинированное НП: сочетание парентерального и энтерального питания. Первичными конечными точками были: риск развития гипопроteinемии, время приживления трансплантата, частота мукозита, количество назогастральных зондов в группе пациентов.

Результаты и обсуждение. Относительный риск (RR) развития стоматита в группе комбинированного НС был ниже, чем в группе без комбинированной НП: ОР=0,67 (95% ДИ 0,49–0,92), $p=0,015$. Энтеральная нутритивная поддержка (ЭП) была связана со

снижением риска развития стоматита с поправкой на возраст, пол и ИМТ: отношение шансов (OR)=0,33, 95% ДИ 0,14–0,78, $p=0,012$. RR развития колита в группе комбинированной НП был ниже: OR=0,58 (95% ДИ 0,36–0,94), $p=0,026$. ЭП была связана со снижением риска колита после поправки на возраст, пол и исходный ИМТ: OR=0,38, 95% ДИ 0,17–0,86, $p=0,021$. В группе комбинированной НП назогастральный зонд (НЗ) устанавливался статистически реже: 3,0% ($n=2$) против 19,6% ($n=10$), $p=0,015$. ЭП была связана со снижением частоты установки НЗ с поправкой на возраст, пол и исходный ИМТ: OR=0,16,

	Multivariable		
	OR	95% CI	p value
Пероральная НП	0.33	0.14 – 0.78	0.012
Возраст	1.01	0.96 – 1.06	0.824
Мужской пол	0.78	0.31 – 1.99	0.601
Исходный ИМТ	1.10	0.98 – 1.24	0.103

CI, confidence interval; OR, odds ratio; ИМТ, индекс массы тела; НП, нутритивная поддержка

Рис. 1

	Multivariable		
	OR	95% CI	p value
Пероральная НП	0.38	0.17 – 0.86	0.021
Возраст	1.00	0.95 – 1.05	0.965
Мужской пол	0.62	0.25 – 1.54	0.305
Исходный ИМТ	0.97	0.87 – 1.08	0.563

CI, confidence interval; OR, odds ratio; ИМТ, индекс массы тела; НП, нутритивная поддержка

Рис. 2

95% ДИ 0,03–0,83, $p=0,029$. У пациентов с установленным НЗ продолжительность его пребывания статистически значимо не отличалась между группами с комбинированным НС и без него: медиана 6 дней (IQD: 4–8) против 5 дней (IQD: 3–6) соответственно ($p=0,382$). Относительный риск (RR) колита в группе комбинированного НС был ниже, чем в контрольной группе: RR=0,58 (95% ДИ 0,36–0,94), $p=0,026$. ЭП была связана со снижением риска колита с поправкой на возраст, пол и исходный ИМТ: OR=0,38, 95% ДИ 0,17–0,86, $p=0,021$. После проведения ауто-ТКМ в группе контроля у 48 пациентов встречалась гипопроотеинемия (70%), в группе с комбинированной НП у 21 пациента (30%), $p<0,001$. Медиана снижения уровня общего белка в группе контроля составила 16%, в исследуемой группе 10%, при $p=0,005$. Процент снижения уровня альбумина за время ауто-ТГСК оказался статистически значимо ниже в исследуемой группе. Медиана снижения составила 7,8% в исследуемой группе против 13,4 в группе контроля, при $p<0,01$. Время восстановления гемопоэза также не отличалось между группами: медианы 12 (МКД: 11–13) vs. 12 дней (МКД: 10–14), $p=0,936$.

Заключение. Применение комбинированной НП снижает риск развития мукозитов, необходимость в НЗ, гипопроотеинемии, но не влияет на время восстановления гемопоэза.

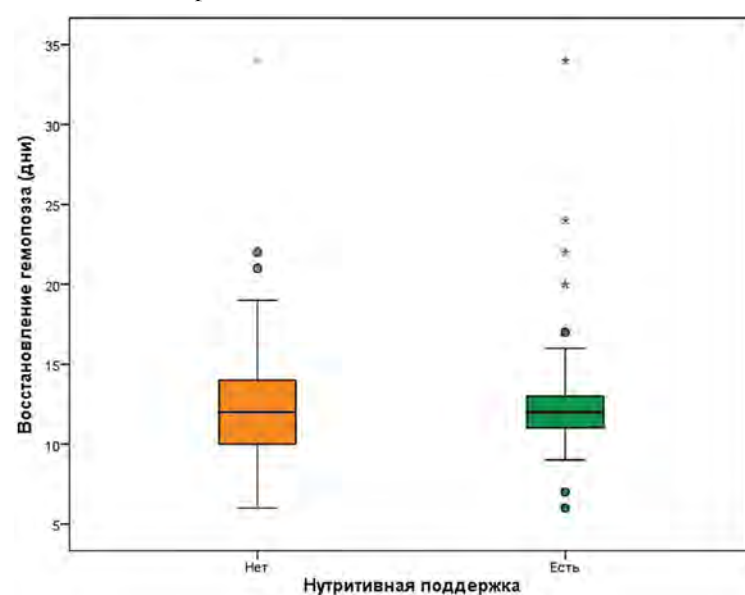


Рис. 3

Воропаева Е. Н.¹, Чуркина М. И.², Максимов В. Н.¹, Поспелова Т. И.²

ОПУХОЛЬ-СПЕЦИФИЧНОСТЬ МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ p53-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ МИКРОРНК ПРИ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

¹НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН, ²Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ

Введение. Белок p53 во многом проявляет свою онкосупрессорную функцию и опосредует эффекты противоопухолевых препаратов посредством онкосупрессорных микроРНК miR-34a, miR-34b, miR-34c, miR-129 и miR-203, экспрессия которых снижена при лимфомах. Понимание причин, лежащих в основе снижения экспрессии данных молекул при злокачественных новообразованиях, может способствовать углублению понимания биологии опухолей, улучшению диагностических подходов и терапевтических стратегий.

Цель работы. Изучить частоту и сочетанность метилирования генов MIR-34A, MIR-34B/C, MIR-129 и MIR-203 в опухолевой ткани больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой ДВККЛ.

Материалы и методы. Исследованы биоптаты лимфоузлов 136 больных ДВККЛ и 11 пациентов с реактивным лимфаденитом.

Выделенную из образцов ДНК подвергали обработке бисульфитом натрия. Статус метилирования изучаемых генов определялся методами метил-специфичной ПЦР и метил-чувствительного анализа кривых плавления высокого разрешения. Анализ сочетанности метилирования MIR-34A, MIR-34B/C, MIR-129 и MIR-203 проводился путем вычисления Log2 отношения шансов и точного критерия Фишера (p) с поправкой на множественность сравнений с помощью процедуры Бенджамини — Хохберга (q).

Результаты и обсуждение. Частота метилирования MIR-203, MIR-34B/C, MIR-34A и MIR-129-2 в опухолевой ткани ДВККЛ составила 66, 55, 23 и 65%, соответственно. Ни один образец ДНК, выделенной из ткани лимфоузлов с реактивной гиперплазией, не имел метилирования изучаемых генов. Анализ метилирования всех

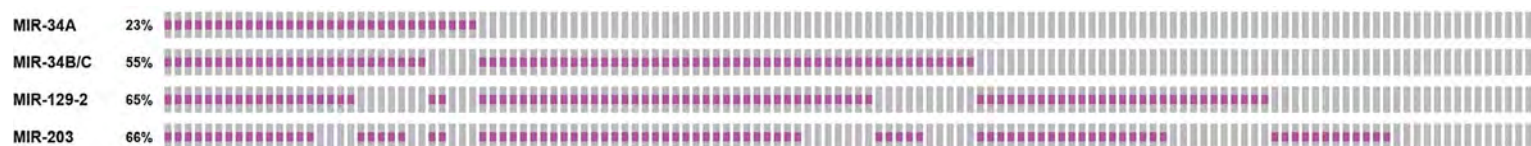


Рис. 1. Статус метилирования генов MIR-203, MIR-129-2, MIR-34A и MIR-34B/C в образцах ДВККЛ

4 генов позволял отличить опухолевые образцы лимфоузлов от реактивных в чувствительностью 89% и специфичностью 100% ($p < 0,001$). Отсутствие метилирования хотя бы одного из изученных генов микроРНК имело место лишь в 11,0% случаях лимфомы (рис.1). В 24,3% образцов имело место метилирование 2-х, в 44,1 — 3-х и в 11,1% всех 4-х из проанализированных генов. В опухолевой ткани лимфомы достоверно коррелировали друг с другом статусы метилирования пар

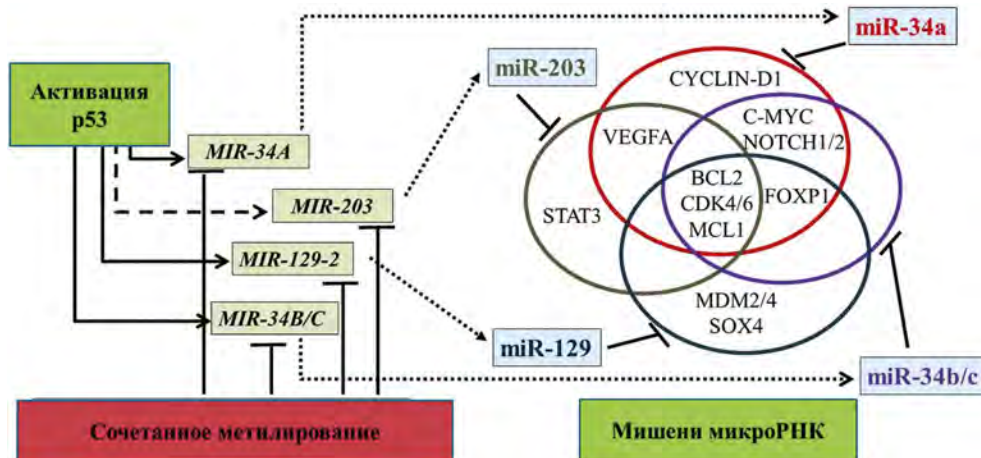


Рис. 2. Значимые для лимфоогенеза общие мишени генов микроРНК MIR-34A, MIR-129-2, MIR-34A и MIR-203

генов MIR-34B/C и MIR-203 ($p = 0,006$, $q = 0,009$), MIR-34B/C и MIR-129-2 ($p = 0,001$, $q = 0,002$), MIR-203 и MIR-129-2 ($p < 0,001$, $q = 0,002$), а также MIR-34B/C и MIR-34A ($p < 0,001$, $q = 0,001$).

Заклучение. Наряду с данными об отсутствии метилирования MIR-203, MIR-34B/C, MIR-34A и MIR-129-2 в костном мозге и крови здоровых доноров, полученными в ходе более ранних экспериментов, можно говорить, что выявляемое в пораженных лимфоузлах больных

ДВБКЛ метилирование анализируемых генов носит опухолевый специфический характер. Согласно данным литературы, для микроРНК miR-34a, miR-34b, miR-34c, miR-129 и miR-203 идентифицировано множество общих мишеней (рис. 2), а именно м-РНК протоонкогенов, связанных с регуляцией клеточного цикла в контрольной точке фазового перехода G1/S, апоптозом, репарацией повреждений ДНК, миграцией клеток, неоангиогенезом и противоопухолевым иммунным ответом. Таким образом, выявляемое сочетание метилирования MIR-34A, MIR-34B/C, MIR-129-2 и MIR-203 должно в большей степени способствовать приросту злокачественного потенциала лимфоидных клеток, чем метилирование отдельных генов.

Финансирование: грант РНФ № 22-25-00222, бюджетная тема по Государственному заданию № FWN-2024-0004.

Высочин И. В.¹, Астрелина Т. А.¹, Саркисов И. Ю.², Саркисов А. И.², Кван О. К.³, Находкин Д. А.⁴, Судакова Л. В.⁴, Гаврилей А. В.⁵, Широков Д. В.⁶, Сухарева А. С.⁷, Тюриков Ю. М.⁸, Рагожина С. Е.⁹, Ищенко И. В.¹⁰, Фомина А. Ю.¹¹, Бицоев Е. А.¹²

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОИЗВОДСТВА И КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ТРОМБОЦИТОВ В ЛПУ РФ С 2016 ПО 2023 Г.

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ²НПП Биотех-М, ³ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии имени ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ⁴ГБУЗ Владимирской области «Областная станция переливания крови», ⁵ГБУЗ Тюменской области «Областная станция переливания крови», ⁶БУЗ УР «Республиканская станция переливания крови МЗ УР», ⁷БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, ⁸ОБУЗ «Ивановская областная станция переливания крови», ⁹ГКУЗ «Кузбасский центр крови», ¹⁰ГБУ Ростовской области «Станция переливания крови», ¹¹ГБУЗ Астраханской области «Областная станция переливания крови», ¹²медицинская служба 15 армии ВКС ОН

Введение. Разработанная и запатентованная в РФ технология криоконсервирования тромбоцитов специалистами ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России» и НПП «Биотех-М» внедрена в производство тридцати одного лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) с 2012 по 2023 г. Территория производства и клинического применения технологии обширна: от Санкт-Петербурга до Абакана и от Сыктывкара до Нальчика

Цель работы. Оценить производственную воспроизводимость и клиническую эффективность криоконсервированных тромбоцитов в ЛПУ РФ.

Материалы и методы. Технология производства и качество получаемых криоконсервированных тромбоцитов (ККТ) характеризуются следующими параметрами: концентрация тромбоцитов в аферезных КТ составляет от 1 до 2×10^9 /мл; количество криопротектора (не более 1300 мг/доза) не требует удаления криопротектора и обеспечивает низкую концентрацию (менее 0,5%) криопротектора после размораживания ККТ; осмолярность размороженного ККТ не превышает 380 мОсмоль/л; pH размороженного ККТ составляет 7,1–7,3; сохранность тромбоцитов — не менее 70% исходной концентрации; сохранность функционально-активных тромбоцитов — не менее 50%. ККТ клинически применяли для коррекции тромбоцитопении.

Результаты и обсуждение. За семь лет заготовлено 10 887 доз, а разморожено и перелито больным 7511 лечебных доз ККТ. Сохранность тромбоцитов после размораживания во всех ЛПУ значимо не отличалась и составила $87 \pm 5\%$. Единая методика криоконсервирования тромбоцитов (патент RU 2715746) показала свою высокую воспроизводимость и технологичность. В результате

внедрения технологии криоконсервирования тромбоцитов с использованием Криотромбосет® реализована многоэтапная технология в замкнутой системе с соблюдением асептических условий, использовано штатное трансфузиологическое оборудование ЛПУ, обеспечена высокая сохранность функционально-активных тромбоцитов после длительного хранения до 2-х лет в замороженном состоянии; сформированы стратегические запасы карантинизированных тромбоцитов с учётом антигенного разнообразия, прекращены списания тромбоцитных компонентов по сроку годности, 100% обеспечение заявок на клиническое применение в выходные и праздничные дни и при ЧС, снижение себестоимости производства тромбоцитных компонентов за счёт оптимизации логистики. Потребность в ККТ с каждым годом постоянно растёт. В Москве, Казани, Сургуте, Коми, Тюмени трансфузии ККТ проводили больным преимущественно хирургического профиля. ВО Владимире, Ижевске, Уфе, Ханты-Мансийске, Иванове, Ростове больше онкогематологическим больным. После трансфузии ККТ больным посттрансфузионных осложнений не выявлено во всех ЛПУ. При этом скорректированный прирост тромбоцитов составил: через 1 час более $7500 \text{ м}^2/\text{мкл}$ и через 24 часа не менее $4500 \text{ м}^2/\text{мкл}$. Переливаемые ККТ содержали не менее 250×10^9 тромбоцитов в дозе и показали высокую клиническую эффективность. После трансфузии ККТ геморрагический синдром у больных был скорректирован.

Заклучение. Производство ККТ позволило увеличить срок хранения тромбоцитов с 5 суток до 2 лет ККТ (в 150 раз дольше), создать стратегический резерв, карантинизировать тромбоциты, обеспечить безопасность и высокую эффективность гемокомпонентной терапии.

Габеева Н. Г.¹, Королева Д. А.¹, Бадмажапова Д. С.¹, Татарникова С. А.¹, Беляева А. В.¹, Иевлева А. А.¹, Бидерман Б. В.¹, Обухова Т. Н.¹, Ковригина А. М.¹, Конопля Н. Е.², Звонков Е. Е.¹

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ БЕРКИТТА

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Введение. Лимфома Беркитта (ЛБ) — крайне агрессивная лимфома из В-клеток герминального центра, которая характеризуется 100% пролиферативной активностью в результате гиперэкспрессии белка с-МYC и низкой активностью антиапоптотических клеточных программ. Этим объясняется с одной стороны крайне агрессивное течение опухоли, с другой — высокая курабельность при применении адекватной ХТ. Наиболее эффективной программой для лечения ЛБ является ЛБМ-04, созданная в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗРФ на основе педиатрического протокола В-NHL-BFM. Однако высокая эффективность этого протокола сопряжена с неоправданно высокой токсичностью у больных с локальными стадиями. Нам представляется рациональным деэскалация терапии с помощью гибридной программы R-mNHL-BFM-90/R-DA-EPOCH у больных ограниченными стадиями ЛБ. Нерешенным остается вопрос о влиянии на результат лечения ЛБ одного из наиболее мощных факторов прогноза — мутации в гене TP53.

Цель работы. Оценить эффективность протокола R-mNHL-BFM-90/R-DA-EPOCH в лечении ЛБ. Оценить прогностическое значение *mutTP53* при ЛБ.

Материалы и методы. С 2017 по 2023 г. в исследование было включено 16 пациентов. Медиана возраста 31 (18–56) год; М/Ж=14/2; стадия 2 определялась у 4 (25%), стадия 3–4 у 12 (75%) б-х; «bulky disease» у 3 (16%); множественные очаги экстранодального поражения у 4 (43%); поражение костного мозга у 3 (18%); экспрессия с-MYC

≥90% у 16 (100%), Ki67 >80% у 16 (100%). При молекулярном исследовании у 6 (54%) из 11 выявлены *mutTP53*.

Результаты и обсуждение. Терапия по гибридной программе R-mNHL-BFM-90 (2 блока А и С) + 2 курса R-DAEPOCH проведена 4 б-м с 2 стадией. У всех 4 б-х была достигнута ПР (100%). Терапия по программе ЛБМ-04 (4 блока А, С) проведена 14 больным с 4 стадией. У 14 (100%) достигнута ПР. Рецидив развился у 3 б-х. Первый б-й — исходно массивное поражение кишечника, *mutTP53+del17p13*, погиб от прогрессии заболевания несмотря на противорецидивную ХТ. Второй б-й — исходно конгломераты л/узлов, опухолевое поражение брюшины, множественные экстранодальные поражения, *mutTP53*, в качестве противорецидивной терапии ему была проведена CAR-T клеточная терапия и 3 введения биспецифического моноклонального антитела (BCMA); после кратковременной ремиссии развился второй генерализованный рецидив. Третий б-й — исходно генерализованная лимфаденопатия, поражение плевры, почек, нейтролейкемия, *mutTP53*, после CAR-T терапии и 3 введений BCMA ремиссия сохраняется 8 мес. При медиане наблюдения 21 (4–74) мес 14 (87%) больных живы в ремиссии заболевания.

Заключение. Программа R-mNHL-BFM-90/R-DA-EPOCH у больных с ограниченными стадиями ЛБ продемонстрировала высокую эффективность. Для больных с *mutTP53* необходима разработка новых протоколов лечения с применением современных возможностей клеточной терапии.

Габеева Н. Г., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Татарникова С. А., Смольянинова А. К., Щецова О. О., Грачев А. Е., Иевлева А. А., Беляева А. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Звонков Е. Е.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ «DOUBLE-HIT» ЛИМФОМОЙ (DHL) ПО ПРОТОКОЛУ R-mNHL-BFM-90 В КОМБИНАЦИИ С ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. DHL — одна из наиболее агрессивных лимфатических опухолей. Медиана ОВ б-х при лечении R-CHOP, R-CHOP-подобными курсами не превышает 8–12 мес. Даже самые интенсивные курсы ХТ позволяют достичь не более 40% стойких ремиссий. Рецидивы в большинстве случаев фатальны. Гетерогенность DHL, обусловленная вариантом гена-партнера (BCL2 или BCL6), ИГХ вариантом (GCB или non-GCB) и происхождением (*de novo*-DHL или трансформированной из индолентной лимфомы-tr-DHL), диктует необходимость в дифференцированном подходе к выбору терапии. Рациональным представляется интеграция таргетных препаратов в интенсивные курсы ХТ.

Цель работы. Оценить эффективность терапии по протоколу R-mNHL-BFM-90 в комбинации с таргетными препаратами у больных DHL.

Материалы и методы. С 01.2017 по 11.2023 в исследование включено 11 б-х с DHL. Медиана возраста 50 (25–63) лет; М/Ж=5/6; IPI>2 у 8 (72%); «bulky disease» у 4 (36%); множественные очаги экстранодального поражения у 7 (63%); поражение костного мозга у 3 (27%); экспрессия MYC ≥50% у 6 (54%), Ki67 >80% у 8 (72%). У 6 (54%) выявлен комплексный кариотип, у 1 (9%) мутация в гене TP53 (табл.) Больные получали лечение по протоколу R-mNHL-BFM-90 (блоки А, В) в комбинации с таргетными препаратами: ибрутиниб и леналидомид у больных MYC/BCL6, венетоклакс у больных MYC/BCL2; 1 больная MYC/BCL2 получала венетоклакс с полатузумаб ведотином. Всем больным проводилась профилактика нейтролейкемии.

Результаты и обсуждение. У 4 б-х диагностирована DHL с перестройкой MYC/BCL2. Из них в 1 случае была выявлена tr-DHL из ФЛП — 2 гр и патогенная мутация в 8 экзоне гена TP53. Все 4 случая соответствовали GCB подтипу. Все б-е получили 4 блока R-mNHL-BFM-90 с венетоклаксом, из них 1 больная — венетоклакс в сочетании с полатузумаб ведотином. Больной с tr-DHL и *mutTP53* провели ауто-ТГСК в качестве консолидации. У всех 4 б-х была достигнута ПР (100%). Рецидив развился у 1 б-й с tr-DHL и *mutTP53*

через 14 мес от окончания лечения. Ей была выполнена алло-ТГСК. В настоящее время ремиссия сохраняется 22 мес. У 7 б-х была диагностирована DHL с перестройкой MYC/BCL6; все случаи соответствовали nonGCB подтипу; из них 6 получили 4 блока в комбинации с ибрутинибом и леналидомидом, 1 б-я — только с ибрутинибом. У всех 7 б-х была достигнута ПР (100%). У 1 б-й развился рецидив (изолированная нейтролейкемия) через 4 мес от окончания лечения. После терапии по программе Pola-BR, введения биспецифического моноклонального антитела и ниволумаба и ЛП была достигнута ПР.

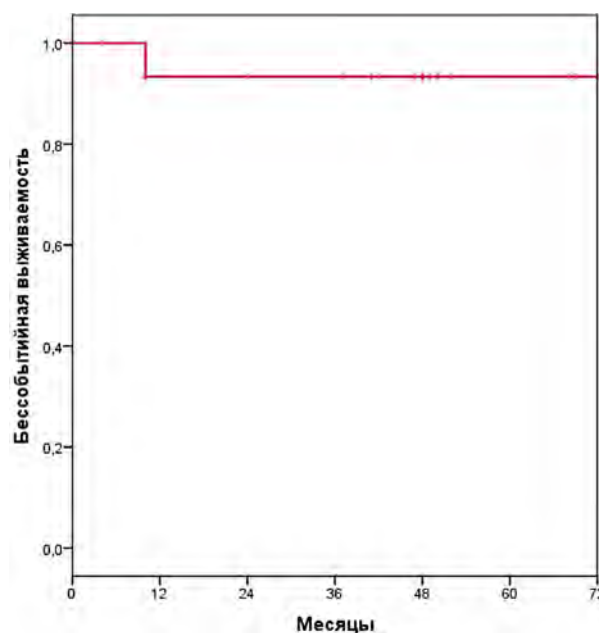


Рис.

Еще у одной б-й с tr-DHL через 3 мес от окончания лечения развился генерализованный рецидив; б-я погибла от прогрессии заболевания. При медиане наблюдения 35 мес (5–82) 10 (91%) из 11 б-х живы в ремиссии заболевания (рис.).

Закключение. Дифференцированный подход к терапии DHL в зависимости от ИГХ подтипа показал высокую эффективность.

Таблица. Основные характеристики и результаты терапии больных DHL

	Пол/лет	Диагноз	FISH	ИГХ (подтип)	TP53	IPI	Очаги поражения	Лечение R-mNHL-BFM-90 +X	Результат
1	М,38	DHL de novo	MYC/BCL2	GCB	wt	3	л/узлы, кости, мягкие ткани, селезенка, костный мозг	+венетоклакс	ПР +47
2	Ж,35	DHL трансф из ФЛ 1–2	MYC/BCL2	GCB	mut	3	л/узлы, селезенка, кости, костный мозг	+венетоклакс+ауто-ТГСК+алло-ТГСК	Рец. ПР+22
3	М,33	DHL de novo	MYC/BCL2	GCB	wt	3	множественное пораж. костей, мягких тканей, оболочки головного мозга	+венетоклакс	ПР +40
4	Ж,25	DHL de novo	MYC/BCL2	GCB	wt	4	молочная железа, поджелудочная железа, яичники, мягкие ткани, кости	+венетоклакс+полатузумаб	ПР +35
5	Ж,3	DHL de novo	MYC/BCL6	non-GCB	н.д.	2	молочная железа, кожа	+ибрутиниб	ПР +82
6	М,53	DHL de novo	MYC/BCL6	non-GCB	wt	4	печень, селезенка, надпочечн, почки, миндалины, л/узлы, костный мозг	+ибрутиниб+леналидомид	ПР +52
7	М,61	DHL de novo	MYC/BCL6	non-GCB	wt	2	л/узлы, мышцы, селезенка	+ибрутиниб+леналидомид	ПР +44
8	Ж,63	DHL de novo	MYC/BCL6	non-GCB	wt	4	л/узлы, мягкие ткани, кости, поджелудочная железа, почка, нейролейкемия	+ибрутиниб+леналидомид	Рец ПР+15
9	М,37	DHL de novo	MYC/BCL6	non-GCB	wt	1	желудок, надпочечник, легкое	+ибрутиниб+леналидомид	ПР+11
10	Ж,54	DHL de novo	MYC/BCL6	non-GCB	wt	1	л/узлы внутрибрюшные, подвздошные, селезенка очаги	+ибрутиниб+леналидомид	ПР+5
11	Ж,40	DHL трансф из марг зоны	MYC/BCL6	non-GCB	wt	3	л/узлы внутрибрюшные, мягкие ткани, брюшина, асцит	+ибрутиниб+леналидомид	Рец, 5мес. Смерть от прогр

Гаврилина Н. С.¹, Лепков С. В.¹, Ружанская М. Д.¹, Абушахманова А. Т.¹, Черников С. М.¹, Захаров О. Д.², Чернова Н. Г.²,
Макунина Э. А.², Борисовская С. В.³, Никитин И. Г.¹

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРХРОМНОЙ АНЕМИЕЙ

¹РНИМУ им Н.И. Пирогова, ²ММКЦ «Коммунарка», ³ГКБ им. В.М. Буянова РНИМУ им Н.И. Пирогова

Введение. Диагностика анемического синдрома не представляет особой сложностей, хотя зачастую причиной его развития является трудной клинической задачей. Особое место среди этих причин занимает миелодиспластический синдром (МДС). Традиционно МДС в представлении врача ассоциируется с нормохромной анемией (НА). Однако, исследования последних лет показывают высокую частоту выявляемости МДС у б-х на фоне гиперхромной анемией (ГА). В связи с этим представляется актуальным выработать диагностическую тактику для верификации МДС у б-х с ГА.

Цель работы. Дать клинико-лабораторную характеристику б-х с МДС и оценить продолжительность жизни от значения цветового показателя крови.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 б-х с МДС, наблюдавшиеся на базе ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова и ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ. Всего с 01/2020 по 10/2023 в ГКБ им В.М. Буянова наблюдались 1811 б-х с различными заболеваниями

крови. Из них НА была установлена у 322 (17%) п-в, ГА — у 169 (9%). Из 491 больного с диагнозом НА и ГА у 60 пациентов был диагностирован МДС. Данные б-е с МДС были разделены на группы по цветовому показателю крови: группа G1 — МДС с ГА-39 б-х; группа G2 — МДС с НА — 21.

Результаты и обсуждение. В G1 соотношение мужчины/женщин было 21 (53%)/18 (47%), G2 — 3 (14%)/18 (86%) соответственно ($p=0,002$). Медиана (Me) возраст б-х составила G1 — 70 и G2 — 79 лет ($p>0,05$). Медиана наблюдения составила 4,6 мес. В лабораторных данных выявлены следующие особенности: снижение гемоглобина (Hb) в G1 — Hb колебался от 49 до 83 г/л (Me-66 г/л), в G2 — от 49 до 79 (Me 56 г/л), $p>0,05$, тромбоцитопения G1 — у 25 (64%) б-х, G2 — 10 (47%), лейкопения -G1 — 14 (36%) пациентов, G2 — 7 (33%), лейкоцитоз в G1 — 5 (13%) б-х, G2 — 4 (19%). Уровень ЛДГ в G1 — колебался от 339610Ед (Me-454 Ед/л), в G2 — от 306 до 620 Ед/л (Me-430) $p>0,05$. Гипербилирубинемия в G1 была обнаружена у 14 (36%) п-в, в G2 — 2 (9%) ($p=0,02$). Уровень витамина B₁₂ и фолиевой был в пределах референсных значений в обеих группах. В костном мозге количество бластных клеток >5% в G1 было у 8 (26%) б-х и в G2 — 2 (14%) пациент ($p>0,05$). Лечение б-х в стационаре заключалось в гемозаместительной терапии. В процессе наблюдения у 5 (12%) б-х только из G1 произошла трансформация из МДС в острый лейкоз (ОЛ). Медиана времени трансформации из МДС в ОЛ составило 5,9 мес. Общая выживаемость (рис.) от момента установления диагноза МДС составила в G1 — 4,75 мес, в G2 — 4,5 мес ($p>0,05$).

Закключение. ГА является проявлением многих заболеваний. В нашем исследовании в 23% случаев причиной ГА оказался МДС. Доля б-х с ГА составила 2/3 от всех больных с МДС. Выявлено, что уровень ЛДГ, который как правило значительно повышен у б-х с B₁₂-дефицитной анемии, у пациентов с МДС оказался в пределах референсных значений. Общая выживаемость б-х с МДС оказалась непродолжительной, что говорит о тяжелой патологии костномозгового кроветворения. Б-е с МДС с ГА нуждаются в более глубоком и разностороннем обследовании, включая общую цитогенетику и молекулярно-генетического исследования для назначения терапии.

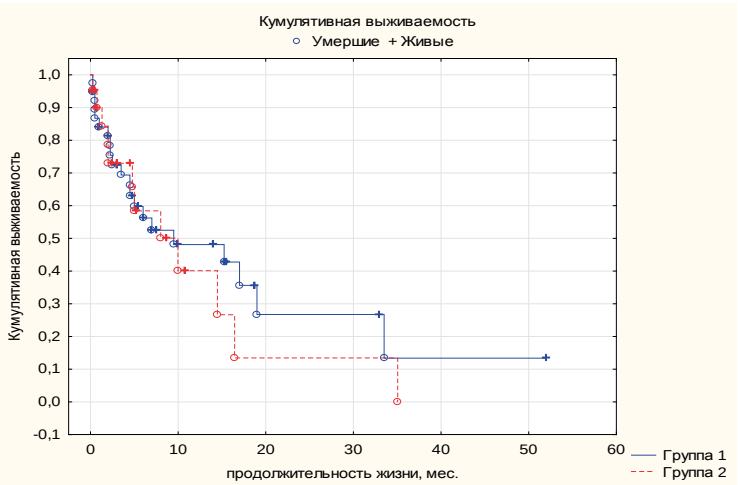


Рис. Выживаемость пациентов с МДС

Галанин В. В.¹, Бахтина В. И.¹, Боярчук П. Е.², Арбузова А. А.², Аршукова И. Л.², Демко И. В.²

ЗНАЧЕНИЕ ИСХОДНЫХ ДАННЫХ ПАЦИЕНТА МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА МОМЕНТ ИНФИЦИРОВАНИЯ COVID-19 В КОНТЕКСТЕ РИСКА НАСТУПЛЕНИЯ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА

¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница г. Красноярск», ²ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

Введение. На сегодняшний день хорошо известно, что пациенты с множественной миеломой (ММ) имеют высокую частоту развития тяжелых инфекционных осложнений, которые являются одной ведущих причин смертности. В первые месяцы после начала пандемии COVID-19 одновременно несколько многоцентровых и международных клинических исследований показали, что пациенты с ММ представляют собой уязвимую группу населения с высоким риском госпитализации и смерти после заражения COVID-19. Стратификация риска развития тяжелого течения инфекции COVID-19 и поиск потенциальных факторов высокого риска внутрибольничной летальности в группе пациентов ММ активно изучается.

Цель работы. Изучение исходных данных пациента множественной миеломой на момент инфицирования COVID-19 в контексте риска наступления летального исхода.

Материалы и методы. В исследование включено 75 пациентов с ММ, проходивших лечение в базовом инфекционном госпитале КГБУЗ ККБ г. Красноярск по поводу коронавирусной инфекции в период с апреля 2020 г. по ноябрь 2023 г. Из них 35 (46,7%) мужчин и 40 (53,3%) женщин в возрасте от 39 до 87 (медиана 63) лет. Все пациенты стадированы по системе B. Durie, S. Salmon: I стадия — не была определена ни у одного больного (0%), II — у 9 (13,4%), III — у 67 (86,6%) пациентов. Большая часть больных получала от 1 до 4 линий терапии, медиана — 2 линии; 4 пациентам на момент исследования специфическое лечение не проводилось (диагноз ММ установлен во время госпитализации). Схема 1 линии у всех пациентов включала бортезомиб-содержащие режимы химиотерапии. Межгрупповые

различия категориальных переменных оценивались при помощи критерия Хи-квадрат, $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Из 75 больных ММ, наблюдавшихся в инфекционном госпитале, у 32 (42,7%) госпитализация завершилась летальным исходом, во всех случаях COVID-19 и её осложнения были непосредственной причиной смерти. Пациенты, имеющие ту или иную степень ремиссии ММ (ЧР, ОХЧР или ПР) имели более благоприятный вариант течения COVID-19 инфекции — так летальность пациентов в ремиссии ММ составила 16,7% (95% ДИ: 0,0–37,8%), против 50,8% (95% ДИ: 38,0–63,6%) при отсутствии ремиссии ММ (различия достоверны, $p = 0,012$). В нашем анализе не получено статистически значимых данных о наличии связи между проводимой ранее химиотерапией и использованием в лечении моноклональных анти-CD38 антител ($p > 0,05$). При анализе смертности в разных возрастных группах не обнаружено корреляции между увеличением возраста пациента и вероятностью наступления неблагоприятного исхода, несмотря на то что в общей популяции пожилой возраст является независимым фактором неблагоприятного прогноза. В свою очередь снижение уровня гемоглобина в группе больных ММ находится в прямой корреляционной зависимости с вероятностью наступления летального исхода от COVID-19 инфекции ($p = 0,002$), что вероятно обусловлено опухолевой миелосупрессией у пациентов с «активной» ММ.

Заключение. Таким образом, достижение ремиссии заболевания и отсутствие анемического синдрома ассоциировано с наиболее благоприятным прогнозом течения COVID-19 инфекции у пациентов с ММ.

Гарифуллин А. Д., Линников С. Ю., Кузьева А. А., Шмидт А. В., Зенина М. Н., Юдина В. А., Балашова В. А., Моторин Д. В., Кувшинов А. Ю., Сидоркевич С. В., Волошин С. В.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ ХРАНЕНИЯ НЕКРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Россия, Санкт-Петербург

Введение. Хранение гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) крови без криоконсервации ограничено жизнеспособностью ГСК. Главными факторами, влияющими на сохранность ГСК являются условия и длительность хранения. Для оценки возможности улучшения сохранности некриоконсервированных ГСК (некрио-ГСК) и увеличения сроков хранения нами проведено исследование с использованием дополнительных растворов.

Цель работы. Определить жизнеспособность некрио-ГСК при 5-дневной (120-часовой) экспозиции и оценить протективный потенциал дополнительных растворов для создания оптимальных условий хранения.

Материалы и методы. В эксперименте использовались заготовленные ГСК от 10 больных множественной миеломой. Каждый из 10 заготовленных образцов взвеси ГСК был разделен на 4 аликвоты по 3 миллилитра, которые помещались в полимерный воздухонепроницаемый пакет для хранения ГСК объемом 50 мл с соблюдением правил асептики и антисептики. К аликвоте клеточной взвеси добавляли 9 мл дополнительного раствора (раствор на основе фумарата натрия без глюкозы (раствор № 1), раствор на основе фумарата натрия с глюкозой (раствор № 2), раствор НуроThermosol (раствор № 3)). В качестве «контрольной группы» выбраны аликвоты с некрио-ГСК, хранящихся по стандартной методике в присутствии раствора цитрата натрия и плазмы. После перемешивания проведено удаление воздуха из пакета. Полученную взвесь ГСК хранили при температуре от +4 до +6 °С сроком до 120 часов. Оценка количества CD34⁺ клеток, показателя витальности (7-AAD-), показателей колониеобразующей

способности (КОС) проводилась трижды: в течение 24 часов после сбора ГСК, на 3-и и 5-е сутки хранения.

Результаты и обсуждение. Количество CD34⁺ клеток в течение первых суток оставалось прежним, по истечении 3-х суток хранения снижалось на 4–14%. Показатель средней потери CD34⁺ клеток при использовании раствора № 1 составил 5,0%, раствора № 2 — 6,1%, раствора № 3 — 9,1%, в группе контроля — 4,8%. Достоверные различия при сравнении результатов в группах контроля и с использованием раствора № 1 и № 2 не выявлены ($p > 0,05$). К 5-му дню наилучшие характеристики ГСК были в образцах с раствором № 1. Показатель средней потери CD34⁺ клеток на 5-е сутки при использовании раствора № 1 составил 14,8%, раствора № 2 — 38,7%, раствора № 3 — 27,3%, в группе контроля — 17,2%. Показатель витальности (7-AAD-) в течение первых суток хранения составил 95–99% во всех образцах. К 3-му дню показатель снижался до 92–98% без достоверных различий между группами сравнения. На 5-й день средняя потеря витальных ГСК во всех образцах составила 9% (максимальное значение 12% в группе с раствором № 3) от исходного значения. Достоверные отличия по количеству и типу колоний в группах сравнения на протяжении хранения ГСК не выявлены. Показатель КОС на 5-е сутки с учетом разведения взвеси ГСК при использовании раствора № 1 составил 63±11, раствора № 2 — 47±19, раствора № 3 — 49±8, группе контроля — 50±13 колонии.

Заключение. Использование дополнительного раствора на основе фумарата натрия без глюкозы позволяет улучшить жизнеспособность некриоконсервированных ГСК в условиях 120-часового хранения при оценке их количественных показателей и пролиферативной активности.

Гармаева Т. Ц.¹, Зайцев Д. А.², Герасимова И. Р.², Коновалова А. А.², Куликов С. М.², Чабеева Ю. А.², Менделеева Л. П.²

УНИФИЦИРОВАННАЯ БАЛЛЬНО-РЕЙТИНГОВАЯ СИСТЕМА КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (РНД) КАК ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП ПРОВЕДЕНИЯ АТТЕСТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ²ФГАОУ ВО РUDH, ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Комплексные экспертно-аналитические оценки РНД исследователей востребованы при проведении обязательных периодических аттестационных процедур. При формировании заключительной объективной оценки результативности и эффективности деятельности исследователей важно максимально учитывать все виды РНД и результаты интеллектуальной деятельности (РИД) в соответствии с разработанными экспертным путем критериями оценки и их количественными балльными значениями.

Цель работы. Разработать унифицированную балльно-рейтинговую систему количественной оценки РНД/РИД для возможности получения единообразных обобщенных данных на основе структуры локальной автоматизированной базы данных информационно-аналитической системы (ИАС) РНД.

Материалы и методы. На предварительном этапе работ были сформированы учетные формы табличного вида в соответствии со структурой базы данных ИАС РНД. В ходе работ с несколькими версиями форм были определены все учитываемые виды РНД, критерии оценки, показатели, распределенные в зависимости от занимаемой должности исследователя (от научного сотрудника до руководителя). Для каждого вида РНД были разработаны многоградационные критерии и опытным путем определены значения балльных оценок показателей в зависимости от дифференцированных по видам, разделам и подразделам научно-исследовательских работ (НИР).

Результаты и обсуждение. В состав таблиц балльно-рейтинговой системы количественной оценки РНД были включены 8 базовых разделов: выполнение разных видов НИР/государственное задание,

публикационная активность, наукометрические показатели, получение грантов и заключение договорных проектов, РИД/патенты и свидетельства государственной регистрации, выступления с научными докладами, общественно-научная и экспертная деятельность. У каждого вида и раздела РНД для унификации присутствуют «ответвления» до 11 подпунктов в соответствии с разработанными и учтенными дополнительными подразделами и градациями, предусмотренными для разных «ролевых» уровней участия в научных проектах, достижений разных целевых значений отдельных показателей. В тестовом формате было выполнено апробирование разработанной системы с ручным вводом данных и с помощью специально разработанных технологических карт, благодаря которым значительно облегчили интерфейс ввода массива данных. По результатам тестирования было подтверждено, что у 80% исследователей (21 из 26) количественная оценка РНД соответствует видам и объему выполненных работ, описанных и включенных в критерии оценки. По видам РНД в долевого распределении балльных оценок до 60% приходится на публикационную активность.

Заключение. Публикационная активность является основным видом результативности и эффективности научной деятельности. Унифицированная балльно-рейтинговая система количественной оценки РНД служит подготовительным этапом для последующих комплексных (качественных и количественных) экспертно-аналитических заключений. Несмотря на некую «суррогатность» балльной оценки, с помощью разработанной системы получены обобщенные количественные оценки РНД исследователей в зависимости от занимаемой научной должности.

Гармаш А. С., Смолянинова А. К., Никулина Е. Е., Пискунова И. С., Ковригина А. М., Судариков А. Б., Аль-Ради Л. С., Моисеева Т. Н., Кохно А. В., Звонков Е. Е.

СОЧЕТАНИЕ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ И МОНОКЛОНАЛЬНОГО В-КЛЕТОЧНОГО ЛИМФОЦИТОЗА С В-ХЛЛ ИММУНОФЕНОТИПОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Синхронно протекающие лимфоидные неоплазии, происходящие из разных клонов клеток, встречаются редко. Сочетания экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны (ЭЛМЗ) и моноклонального В-клеточного лимфоцитоза (МВКЛ) описаны лишь в единичных публикациях. Выбор терапии в таких случаях очень сложен. Необходима разработка алгоритмов диагностики, терапии и мониторинга двух лимфоидных неоплазий.

Цель работы. Описание редкого клинического случая сочетания ЭЛМЗ и МВКЛ.

Материалы и методы. У женщины 52 лет при плановой КТ органов грудной клетки было выявлено двухстороннее очаговое поражение легких максимальными размерами 47×55×35 мм с SUV max 6.41 по данным ПЭТ/КТ. По данным ИГХ-исследования биоптата легкого был установлен диагноз ЭЛМЗ. Патологические изменения в клиническом, биохимическом анализе крови, миелограмме и трепано-биоптате отсутствовали. Лимфаденопатии, гепато- и спленомегалии не было. При ИФТ костного мозга и крови была выявлена популяция с В-ХЛЛ иммунофенотипом (CD5⁺CD23⁺CD20^{low}CD43⁺ROR-1⁺CD79b^{low}CD81^{low}), отличная по фенотипу от лимфомы в легких. Клональная популяция с фенотипом В-ХЛЛ в крови составляла

менее 5000 кл/мкл, что соответствовало МВКЛ. В популяции клеток МВКЛ определялся мутированный статус генов IGHV, выявлялась del(13q14), a t(11;14), del(11q), tri12, del(17p) и мутации в гене TP53 обнаружены не были. По данным молекулярного исследования клональные перестройки генов IGHV в клетках опухоли легкого и крови/пунктате костного мозга были различными.

Результаты и обсуждение. В качестве терапии первой линии был выбран режим R-FC. После 4 курсов была достигнута полная ПЭТ-негативная ремиссия ЭЛМЗ, по данным ИФТ и исследования В-клональности крови и костного мозга популяция МВКЛ не определялась.

Заключение. Описан случай сочетания двух лимфоидных неоплазий, в котором доказано их разное клональное происхождение. Наибольшую угрозу для жизни представляла экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, тогда как моноклональный В-клеточный лимфоцитоз не требовал терапии. Больной была проведена терапия, включающая препараты эффективные и для ЭЛМЗ, и для ХЛЛ. Выбранная тактика терапии позволила не только достигнуть полную ремиссию экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны, но и элиминировать клон В-лимфоцитов с фенотипом В-ХЛЛ из костного мозга и периферической крови.

Гимранова Р. Ф., Фатенкова Е. С., Кривова С. П., Давыдкин Г. И.

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧИВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПО СХЕМЕ RA-D И VCD, ПЕРЕНЕСШИХ АУТО-ТГСК, В КЛИНИКАХ САМАРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ФГБОУ ВО СамГМУ

Введение. Множественная миелома (ММ) — это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный

иммуноглобулин. В настоящее время в Самарской области применяется высокотехнологичное лечение для пациентов с ММ-аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

(ауто-ТГСК). Этот метод лечения позволяет увеличить продолжительность жизни у большей части пациентов. Поэтому изучение качества жизни и влияющих на него факторов у онкобольных становится весьма актуальным.

Цель работы. Целью данной работы является анализ качества жизни больных множественной миеломой, перенесших полихимиотерапию и ауто-ТГСК в Клиниках СамГМУ в период 2019–2023 гг.

Материалы и методы. Было проанализировано 158 историй болезней пациентов с ММ, находившихся на лечении в отделениях гематологии и химиотерапии № 1 и 2 в Клиниках СамГМУ в период 2019–2023 гг., перенесших ауто-ТГСК, из них 29 больным выполнена ауто-ТГСК тандемным методом. Для изучения качества жизни было опрошено 77 пациентов с ММ, прошедших ПХТ по схемам PAD и VCD в первой линии терапии, с последующей ауто-ТГСК. Из них в исследование включены 49 пациентов сопоставимых по полу и возрасту, все пациенты перенесли 6 курсов по схеме VCD и находились в очень хорошей частичной ремиссии. Был проведен ретроспективный анализ двух групп. В I группу ($n=24$) были включены пациенты, перенесшие ауто-ТГСК более 2-х лет назад, во II группу ($n=25$) — менее 2-х лет назад. Возрастная медиана составила 56 лет. Для анализа качества жизни участников исследования был использован опросник «SF-36 Health Status Survey». Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов

статистики в программе IBM SPSS Statistics v.26. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50). Статистически значимыми считались различия сравниваемых показателей при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. В ходе работы нами было установлено, что в обеих группах отмечается снижение общего физического компонента здоровья (I группа — 59,3%, II группа — 53,5%), а также психического компонента здоровья (I группа — 69,4%, II группа — 69,2%) от максимально возможных значений. Пациенты, независимо от времени после перенесенной ауто-ТГСК, имеют устойчивое психическое состояние и показатель физического состояния здоровья выше среднего. Значение физического компонента здоровья во II группе снижается на 5,8%, преимущественно за счет болевого симптома, обусловленного костными повреждениями и суставными болями. Это является свидетельством физических и социальных ограничений пациентов, перенесших ауто-ТГСК менее 2 лет назад.

Заключение. У пациентов, получивших лечение по схеме VCD, перенесших ауто-ТГСК более 2-х лет назад улучшается физическое здоровье, уменьшается болевой синдром. Показатель психического здоровья с течением времени сохраняется на уровне выше среднего. Таким образом, использование новых методов лечения в индукции и в поддержке ремиссии, может улучшить прогноз для пациентов с ММ.

Гительзон Д. Г. Васильев А. Э. Данишян К. И.

АРТЕРИАЛЬНАЯ И ВЕНОЗНАЯ АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Тромбоциты играют ключевую роль в образовании тромбов среди всех клеточных элементов крови. Способность тромбоцитов к агрегации определяет вероятность образования тромбов. В нашей работе мы сравнили агрегацию тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ) в венозном и артериальном русле у пациентов при выполнении эндоваскулярных вмешательств.

Цель работы. Найти корреляцию между агрегацией тромбоцитов в венах и артериях.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 26 пациентов, из них 15 мужчин и 11 женщин. Средний возраст составил 58 лет (± 24 года). Всем пациентам выполнялись плановые эндоваскулярные вмешательства. При которых у каждого пациента брали

образец венозной и артериальной крови, а затем выполняли измерение агрегации тромбоцитов. Полученные результаты были занесены в таблицу. По данным таблицы была построена диаграмма агрегации тромбоцитов в венозной и артериальной крови.

Результаты и обсуждение. У большинства пациентов агрегация тромбоцитов в венозной крови была на 5% больше, чем в артериальной.

Заключение. Полученные результаты показывают, что склонность тромбоцитов к образованию тромбов в венозном русле больше, чем в артериальном. А коэффициент корреляции 5% позволяет оценивать агрегацию тромбоцитов в артериальной крови, в то время как для лабораторного исследования использовать венозную кровь.

Гительзон Д. Г., Васильев А. Э., Данишян К. И.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ И АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СТЕНТИРОВАНИИ ВЕН

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Стентирование вен сопряжено с высоким риском тромбоза. Для профилактики тромботических осложнений во время операции и в стационаре используются гепарины в комбинации с блокатором рецепторов P2Y₁₂. Амбулаторно вместо гепаринов удобны для приема оральные антикоагулянты. Среди которых, наибольшее распространение получили прямые ингибиторы фактора Ха.

Цель работы. Изучить эффективность и безопасность применения ингибиторов фактора Ха и блокаторов рецепторов P2Y₁₂ при стентировании вен.

Материалы и методы. В исследование включено 32 пациента, из них 15 мужчин и 17 женщин. Средний возраст составил 49 лет. Всем пациентам по показаниям были выполнены стентирования вен (брахиоцефальных, яремных, синусов головного мозга, почечных, подвздошных). После операции все пациенты получали ингибитор

фактора Ха (апиксабан/ривароксабан) и блокатор рецепторов P2Y₁₂ (клопидогрел/тикагрелор) не менее 6 месяцев.

Результаты и обсуждение. В течение всего периода наблюдения у 1 пациента через 3 недели после стентирования сигмовидного синуса головного мозга произошел тромбоз стента. Пациент получал комбинированную антитромботическую терапию: апиксабан 5 мг 2 раза в сутки + клопидогрел 75 мг один раз в сутки. Причиной тромбоза стента была резистентность к клопидогрелу. Агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом составила 72%. Больших кровотечений не наблюдалось.

Заключение. Применение комбинации ингибитора фактора Ха и блокатора рецепторов P2Y₁₂ при стентировании вен является надежной антитромботической терапией. Однако необходим лабораторный контроль агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом и анти-Ха активности.

Гладышева М. А., Обухова Т. Н., Алимова Г. А., Шишигина Л. А., Ершов А. А., Сейдалиева К. Р., Сергеева А. М.,
Кохно А. В., Паровичникова Е. Н.

АНОМАЛИИ ЧИСЛА КОПИЙ УЧАСТКОВ ДНК У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ИЗ ГРУППЫ НИЗКОГО
ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Согласно прогностической шкале (IPSS-R) больных миелодиспластическим синдромом (МДС) с нормальным кариотипом (НК), del5q и del20q относят к группе низкого цитогенетического риска. Сравнительная геномная гибридизация на микроматрице (array-CGH) позволяет анализировать весь геном и выявлять аномалии числа копий участков ДНК: CNA — изменения числа копий ДНК (делеции, дупликации), CN-LON — потерю гетерозиготности без нарушения копийности (однородительская дисомия). У больных МДС с НК методом array-CGH генетические нарушения, в том числе клинически значимые, выявляются в 10–80% случаев.

Цель работы. Определить частоту выявления аномалий числа копий участков ДНК с различным клиническим значением у больных МДС с НК, del5q и del20q.

Материалы и методы. В исследование включены 31 пациента (М:Ж=1:1, Ме возраста—67 лет), которым в период с марта 2017 по апрель 2021 в НМИЦ гематологии установлен диагноз МДС (МДС-ЛН-1; МДС-ЛД-КС-4; МДС 5q-6, МДС-ИБ1 и 5q-1; МДС-МД-8; МДС-МД-8; МДСИБ2-11), из них с НК-22, del5q-7 и del20q-2. FISH-исследование для исключения inv/t3q26/EV11, -5/del5q, 7q, 17p/TP53 проводили 24 больным. Всем больным выполняли array-CGH на микроматрице OGT 8x60k+SNP (Oxford Gene Technology) с использованием платформы Agilent Technology. В соответствии с рекомендациями ACMG и CGCI выявленные CNA (>5 Mb) и CN-LON (>10 Mb) разделяли на 4 группы с разными уровнями клинической значимости: с установленной, частично определенной и неопределенной значимостью и доброкачественные варианты (группы 1, 2, 3, 4, соответственно).

Таблица. Аномалии числа копий участков ДНК у больных МДС в группе низкого цитогенетического риска

№	Пол/ возраст	Вариант МДС	Кариотипирование	Результаты FISH	Array-CGH				Прогрессия/ трансформация
					CN-LOH (локус, размер, ген — если известен)	Группа КЗ*	Делеции (локус, размер, ген — если известен)	Группа КЗ*	
1	М/71	МДС-ЛД-КС	46,XY[20]	—	4q12q35.2 (137.63 Mb, TET2)	2			—
4	М/82	МДС-ИБ2	46,XY[20]	del 5q, 7q — н/в	1p36.3p22.3 (85.77 Mb, MPL) 15q23q25.3 (16.37 Mb)	2 3			Трансформация в ОМЛ
8	Ж/32	МДС-ИБ2	46,XX[20]	inv/t 3q26, del 5q, 7q — н/в	1q23.3q25.2 (15.53 Mb) 21q11.2q22.3 (31.48 Mb, RUNX1)	3 2	21q22.12 (40.85 Kb, RUNX1)	2	Трансформация в ОМЛ
9	Ж/76	МДС-ИБ2	46,XX[20]	inv/t 3q26, del 5q, 7q, 17p13 — н/в	7q11.23q36.3 (82.44 Mb) 3q21.1q29 (MECOM, GATA2)	1 3	12q21.1q23.1 (22.26 Mb)	3	Прогрессия на фоне терапии
10	Ж/70	МДС-ИБ2	46,XX[20]	inv/t 3q26, del 5q, 7q — н/в			17q11.2 (1.23 Mb, NFI)	2	—
15	Ж/39	МДС-МД	46,XX[20]	inv/t 3q26, del 5q, 7q н/в	7q33q35 (6.59 Mb) 3q26.31q27.1 (8,8Mb)	3 3			—
17	Ж/37	МДС-МД	46,XX[40]	inv/t 3q26, del 5q, 7q — н/в	3q25.31q26.31 (14.75 Mb)	3			—
24	Ж/43	МДС-МД	46,XX[5]	inv/t 3q26, del 5q, 7q — н/в	4q31.3q32.3 (17.12 Mb)	3			—
26	Ж/33	МДС-ИБ1 и изолированной 5q	46,XX,del(5)(q13q33) [17]/46,XX[3]	inv/t 3q26, del 7q — н/в	7q31.1q31.31 (7.05 Mb)	3			—
27	Ж/72	МДС с изолированной делецией 5q	46,XX,del(5)(q15q33) [17]/46,XX[3]	del 7q — н/в	Xq22.1q23 (10.61 Mb)	3			—
28	Ж/61	МДС с изолированной делецией 5q	46,XX,del(5)(q13q33) [3]/46,XX[27]	—	20q11.23q13.12 (6.65 Mb)	3			—
32	Ж/77	МДС-МД	46,XX,del(20)(q11)[19]/46,XX[1]	—	5q23.2q31.1 (11.08 Mb)	3			—
33	М/70	МДС-ЛД-КС	46,XY,del(20)(q11)[20]	inv/t 3q26, del 5q, 7q — н/в	12q14.1q24.33 (73.77 Mb)	3			—

МДС-ЛД-КС — МДС с линейной дисплазией и кольцевыми сидеробластами, МДС-МД — МДС с мультилинейной дисплазией, МДС-ИБ1 — МДС с избытком бластов-1, МДС-ИБ2 — МДС с избытком бластов-2, inv/t — инверсия/транслокация, del — делеция, н/в — не выявлены, — данные отсутствуют, КЗ — клиническая значимость.

Глинкина С. А., Ковригина А. М.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОМОНОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО
СИНДРОМА НА ТРЕПАНОБИОПТАТАХ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хронический миеломоноцитарный лейкоз — это заболевание из группы МДС/МПЛ, характеризующееся моноцитозом. Ранее ХММЛ относился к группе миелодиспластических синдромов, так как это единственная нозологическая форма из группы МДС/

МПЛ, для которой наличие цитоза в периферической крови не является диагностическим критерием. Диагностика ХММЛ сложна, поскольку требует сочетания морфологического, гистопатологического и цитогенетического методов.

Цель работы. Охарактеризовать критерии дифференциальной диагностики между миелодиспластическим синдромом и хроническим миеломоноцитарным лейкозом в случаях на трепанобиоптатах костного мозга.

Материалы и методы. В патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследования на трепанобиоптатах костного мозга пациентов с абсолютным моноцитозом (60 пациентов).

Результаты и обсуждение. За 2 года мы выделили 60 пациентов с патологоанатомическим диагнозом ХММЛ (все пациенты с абсолютным моноцитозом). Практически полностью были обследованы 24 пациента. То есть у всех пациентов проводилось цитогенетическое исследование, у части пациентов исследовались моноциты и проводилась молекулярная диагностика. Из 24 пациентов, у которых было проведено цитогенетическое исследование, 11 пациентов имели нарушение кариотипа, у всех пациентов наблюдалась тромбоцитопения и поровну группа разделилась на миелопролиферативный ХММЛ и на миелодиспластический ХММЛ. У 50% наблюдалась анемия. У всех пациентов (100%) наблюдалось расширение гранулоцитарного ростка с признаками омоложения и нарушением гистотопографии. У 70% пациентов эритроидный росток был сужен. И у всех пациентов (100%) наблюдались признаки дисплазии и атипии в мегакариоцитарном

ростке в разном соотношении. Соответственно в нашем отделении, основываясь на опыте полностью обследованных пациентов нашего центра мы разработали критерии диагностики ХММЛ для трепанобиоптатов костного мозга. Гиперклеточный костный мозг, расширение и омоложение гранулоцитарного ростка с увеличенным количеством моноцитоподобных форм CD14⁺, сужение / относительное сужение эритроидного ростка и расширение мегакариоцитарного ростка с признаками атипии и дисплазии в разных пропорциях. При дополнительном иммуногистохимическом исследовании отмечается увеличение количества CD14⁺ клеток, расположенных группами. Также при сравнении количества CD34⁺ клеток в трепанобиоптатах костного мозга и количества бластов в миелограмме мы отметили, что нет той взаимосвязи, которая наблюдается при МДС с избытком бластов. Это связано с тем, что ХММЛ часто трансформируется в CD34⁺ негативный ОММЛ.

Заключение. Диагностика ХММЛ сложна и требует большого количества информации и исследований и в первую очередь основывается на морфологии костного мозга и данных гемограммы. Нет ни одного абсолютного признака, который указывал бы на ХММЛ. Необходимо дальнейшее изучение молекулярных особенностей ХММЛ. При морфологической картине в трепанобиоптате костного мозга МДС с избытком бластов и отсутствии увеличения CD34⁺ клеток в условиях моноцитоза субстрат следует отнести к ХММЛ.

Глинкина С. А., Ковригина А. М., Смирнова С. Ю., Моисеева Т. Н.

ДИАГНОСТИКА СОЧЕТАННОЙ ОПУХОЛИ НА МАТЕРИАЛЕ ТРЕПАНОБИОПТАТА КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Патологоанатомическая диагностика по трепанобиоптатам костного мозга является одним из сложнейших исследований в патологической анатомии. Наличие характерной картины лимфатического поражения в трепанобиоптате костного мозга, в том числе при классической лимфоме Ходжкина, зачастую приводит к неполноценному исследованию материала и, как следствие, к ошибкам в диагностике.

Цель работы. Описать редкий случай диагностики сочетанной опухоли по трепанобиоптату костного мозга.

Материалы и методы. В патолого-анатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проведены гистологическое и иммуногистохимическое исследования трепанобиоптата костного мозга.

Результаты и обсуждение. В патолого-анатомическое отделение доставлен трепанобиоптат костного мозга пациента 36 лет с диагнозом классической лимфомы Ходжкина, нодулярный склероз I типа, с умеренно выраженной эозинофильной инфильтрацией, IVB. Состояние после многочисленных курсов химиотерапии, трансплантации аутологичных стволовых клеток крови (от 24.11.15), алло-ТГСК от неродственного частично совместимого донора (от 25.11.2019). Была достигнута стабилизация процесса. С 15.11.2023 постепенное ухудшение состояния в виде увеличения в размерах правой грудной мышцы, присоединения фебрильной лихорадки, кожного зуда, ночной потливости. Трепанобиоптат большого объема, на большем протяжении костномозговые полости диффузно выполнены фиброзной тканью с полиморфноклеточным инфильтратом из мелких лимфоидных клеток с примесью гистиоцитов, плазмочитов, эозинофильных

гранулоцитов, среди которых разрозненно располагаются крупные опухолевые клетки с морфологией клеток Рид — Березовского — Штернберга. В части костномозговых полостей определялся гипоклеточный, относительно возрастной нормы, костный мозг с признаками дефицита созревания в гранулоцитарном ростке. Мегакариоцитарный росток был сужен, на светополитическом уровне определялись лишь единичные мелкие мегакариоциты. Данные морфологические изменения, несомненно, трактовались как поражение костного мозга при классической лимфоме Ходжкина. Изменения же в сохранной кроветворной ткани могли быть отнесены как к реактивным вследствие предшествующей длительной терапии, так и к субстрату миелодиспластического синдрома. Учитывая клинико-анамнестические данные и морфологическую картину костного мозга, было проведено дополнительное иммуногистохимическое исследования с антителами к CD34 и CD42b. Количество CD34-позитивных клеток, расположенных вне зон эндоста разрозненно и группами по 2–3 клетки, было увеличено. При реакции с антителами к CD42b отмечалось увеличенное количество мелких мегакариоцитов и микроформ — признаки дисмегакариоцитопоза. Таким образом, в трепанобиоптате костного мозга морфологическая картина характеризовала сочетание лимфоидной опухоли и миелоидной неоплазии — классической лимфомы Ходжкина и гипопластического варианта миелодиспластического синдрома с избытком бластов.

Заключение. Редкость данного наблюдения обусловлена возникновением миелодиспластического синдрома с избытком бластов после алло-ТГСК в рамках комплексной терапии классической лимфомы Ходжкина.

Глинкина С. А., Чеботарев Д. И., Ковригина А. М., Троицкая В. В.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ У БЕРЕМЕННЫХ ПАЦИЕНТОК С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В настоящее время исследования, направленные на изучение плаценты после родоразрешения или прерывания беременности у пациенток с острыми лейкозами, крайне немногочисленны.

Цель работы. Определить возможность инфильтрации бластными клетками тканей плаценты и нарушение целостности гематоплацентарного барьера у беременных женщин с острым лимфобластным лейкозом и острым миелоидным лейкозом после родоразрешения или прерывания беременности с помощью патоморфологического и иммуногистохимического методов исследования.

Материалы и методы. После родоразрешения или прерывания беременности проводилось патоморфологическое исследование плаценты с использованием стандартного метода фиксации с последующей окраской гематоксилином и эозином, а также иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD3, TdT, CD33, CD34, MPO. Дополнительно исследовались признаки инвазии опухолевых клеток в ворсины хориона. Критерием инвазии было принято скопление более 3 клеток с незрелой/бластной морфологией и соответствующим иммунофенотипом.

Результаты и обсуждение. Патоморфологическое исследование производилось на тканях плаценты и последа 39 женщин на момент завершения беременности, 29 из которых не достигли ремиссии острого лейкоза. При исследовании гистологических препаратов плаценты от 7 (24,1%) пациенток вне ремиссии острого лейкоза (ОЛЛ — $n=3$, ОМЛ — $n=4$) были выявлены в интервиллезных пространствах, заполненных материнской кровью, рыхло расположенные клетки с бластной морфологией в различном количестве, с формированием

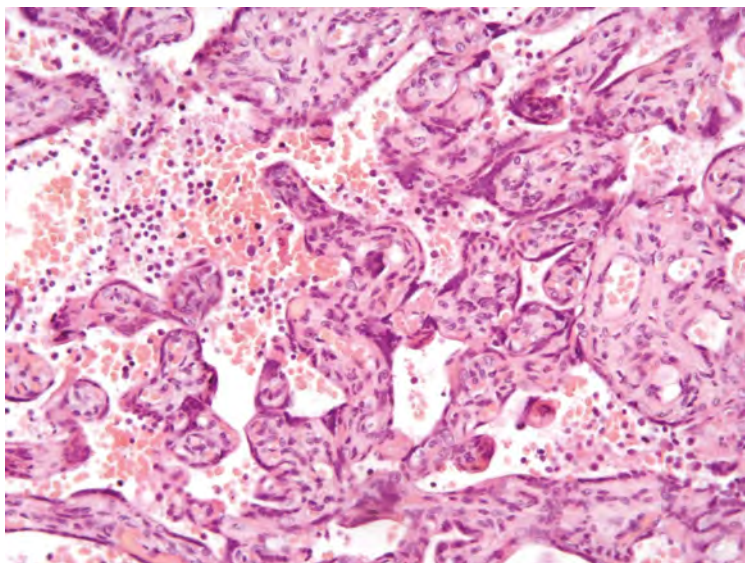


Рис. 1. Ткань плаценты 34 недели беременности, клетки с бластной морфологией в интервиллезных пространствах пациентки с Т-ОЛЛ (вне ремиссии). Окраска Н&Е. Ув. $\times 400$.

рыхлых кластеров/скоплений. При этом ни в одном случае не выявлены нарушений и инфильтрации гематоплацентарного барьера с инфильтрацией клетками с бластной морфологией ворсин и сосудов плодной части плаценты (рис. 1). По данным иммуногистохимического исследования иммунофенотип бластных клеток в препарате плаценты соответствует иммунофенотипу опухолевых клеток матери в дебюте острого лейкоза, подтверждено отсутствие бластной инфильтрации ворсин и сосудов плода (рис. 2).

Заключение. Таким образом, при выявлении в интервиллезных пространствах, заполненных материнской кровью, опухолевых клеток у 24,1% пациенток с острыми лейкозами вне ремиссии, данных за опухолевую инфильтрацию тканей плаценты ни в одном случае получено не было.

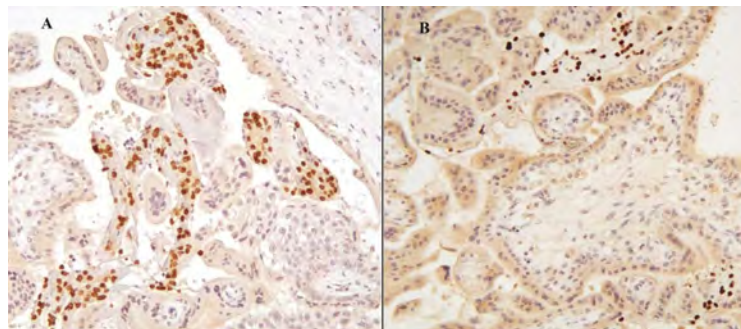


Рис. 2. Ткань плаценты 33 недели беременности пациентки с ОМЛ. Клетки с незрелой морфологией в интервиллезных пространствах. Иммуноферментный метод. А — реакция с антителами к миелопероксидазе, цитоплазматический гранулярный характер экспрессии в клетках с бластной морфологией; В — реакция с антителами к CD33, мембранный характер экспрессии в клетках с бластной морфологией. Ув. $\times 400$.

Глущенко Д. Ю., Дудина Г. А., Оганисян А. А., Мабудзаде Ч. К.

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛИМФОЦИТОВ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ (CAR-T) В УСЛОВИЯХ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

МКНЦ им А.С. Логинова

Введение. В настоящее время единственным решением в терапии пациентов с лимфопролиферативных заболеваний, резистентных к противоопухолевой терапии, является использование лимфоцитов с химерным антигенным рецептором. Данный подход представляет собой вариант *ex vivo* генной терапии, когда Т-лимфоциты пациента, полученные в ходе процедур афереза культивируются в условиях лаборатории или биофармацевтического производства, генетически модифицируются с целью экспрессии искусственного антигенного рецептора (CAR) и вводятся пациенту для достижения терапевтического эффекта (*in vivo* киллинга опухолевых клеток).

Цель работы. Сформировать научно-техническую и лабораторную базу для локализации внутривидового изготовления персонализированных высокотехнологических лекарственных препаратов на основе аутологичных генетически модифицированных лимфоцитов. Выполнить локализация протокола получения CD19 специфичных CAR-T лимфоцитов в условиях гематологического стационара.

Материалы и методы. Использованы базовые биохимические методы для анализа получаемых клеточных продуктов и контроля качества. А также метод лентивирусной трансдукции мононуклеарной фракции клеток периферической крови человека и экспансии анти-CD19 CAR T-клеток *ex vivo* в питательной среде, содержащей коктейль интерлейкинов.

Результаты и обсуждение. Было проведено пилотное получение опытных образцов CAR-T 18 пациентов (16 пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, 2 пациента с острым лимфобластным лейкозом) и 6 здоровых доноров. Проведены предварительные

работы, подтверждающие возможность создания лимфоцитов с химерным антигенным рецептором для терапии онкогематологических заболеваний, таких как острый лимфобластный лейкоз В-клеточной природы и CD19 позитивные неходжкинские лимфомы. Разработаны и апробированы в экспериментах *in vitro* генно-инженерные конструкции, кодирующие CD19 специфичные химерные рецепторы второго, третьего и четвертого поколений. На различных клеточных моделях подтверждена экспрессия рекомбинантных белков, кодируемых данными конструкциями методом western blotting. Оптимизированы условия получения генетических векторов, позволяющих проводить трансдукцию первичных иммунных Т-клеток с высокой эффективностью и сохранением жизнеспособности при длительном культивировании и экспансии лимфоцитов. Подобраны условия и среды культивирования, обеспечивающие высокий уровень пролиферации. Эффективность трансдукции в рутинных экспериментах подтверждена экспрессией трансгена и мембранной локализацией белка в 60–90% популяции первичных Т-клеток, согласно анализу методом проточной цитофлуориметрии. Получены стабильные флуоресцентно меченные мишени, обладающие экспрессией CD19. Функциональная активность получаемых CAR-T клеток подтверждена при сокультивировании с CD19 позитивными клеточными мишенями. Разработаны среды и протоколы для криоконсервации Т-лимфоцитов.

Заключение. Учитывая полученные результаты, необходимо продолжить изучение функциональных возможностей аутологичных генетически модифицированных лимфоцитов на лабораторных животных в следующем доклиническом этапе проводимого исследования.

Голобоков А. В., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Садыкова Н. В., Петровский Д. Ю., Королёва А. А., Ткачук А. И., Ким А. Ю., Зоренко В. Ю.

ПРИЧИНЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К РЕВИЗИОННОМУ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЮ ПРИ ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. С ростом числа эндопротезирований суставов, у пациентов с гемофилической артропатией, неуклонно отмечается и рост количества ревизионных эндопротезирований суставов.

Цель работы. Проанализировать причины, приводящие к проведению ревизионного эндопротезирования у больных гемофилией.

Материалы и методы. Проанализировано 105 историй болезни пациентов с гемофилической артропатией, которым проведено ревизионное эндопротезирование коленных или тазобедренных суставов. Все операции проведены в травматолого-ортопедическом отделении «НМИЦ гематологии» в период с 2018 по 2021 год. В исследование включены все пациенты с гемофилической артропатией, у которых выполнено ревизионное эндопротезирование. Из исследования исключены пациенты с иной гематологической патологией.

Результаты и обсуждение. Всего за период с 2018 по 2021 г. в травматолого-ортопедическом отделении НМИЦ гематологии МЗ

РФ проведено 105 операций (100%) ревизионного эндопротезирования. По поводу асептической нестабильности (тугоподвижности, износа компонентов эндопротеза, перегрузки, травмы, остеопорозных изменений в костной ткани протезированных суставов), выполнено 55 (52,4%) оперативных вмешательств, с заменой всех компонентов эндопротеза или одного из компонентов эндопротеза. В связи с развившейся перипротезной инфекцией выполнено 50 (47,6%) этапных эндопротезирований с удалением компонентов эндопротеза и установкой артикулирующего или блокирующего спейсера.

Заключение. Исследование показывает, что в настоящее время среди причин, приводящих к ревизионному эндопротезированию у пациентов с гемофилической артропатией, первое место занимает асептическая нестабильность, требующая замены одного или нескольких компонентов эндопротеза. Второе место занимает глубокая перипротезная инфекция, требующая этапного хирургического лечения.

Головина Е. М.¹, Асланян К. С.¹, Жарков П. А.²

ПОЗДНЯЯ ФОРМА ВИТАМИН-К-ЗАВИСИМОЙ КОАГУЛОПАТИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

¹ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», ²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Геморрагические состояния у детей нередко приводят к инвалидизации и гибели пациентов. Среди причин нарушений свертываемости крови у детей первых месяцев жизни важной является витамин-К-зависимая коагулопатия, также называемая геморрагической болезнью новорожденного. Наиболее значимой с точки зрения ранней диагностики и профилактики выглядит поздняя форма, которая в 50–82% случаев сопровождается внутричерепными кровоизлияниями, а в 20–50% случаев — летальным исходом. Исторически заболеваемость поздней формой составляла 4,4–72 случая на 100 000 новорожденных. Массовая профилактика препаратами витамина К₁ позволила сократить заболеваемость до 0,5–1,9 случая на 100 000 новорожденных по всему миру. В России все новорожденные получают профилактическое введение препарата витамина К₃ в первые 24 часа, однако существуют сомнения в его эффективности.

Цель работы. Провести анализ заболеваемости поздней формой витамин-К-зависимой коагулопатии среди здоровых детей первых месяцев жизни, родившихся в Ростовской области в 2022 году и получивших профилактическое введение препарата витамина К₃.

Материалы и методы. В работе проведен анализ деперсонифицированных данных новорожденных с установленным диагнозом

поздняя витамин-К-коагулопатия, родившихся на территории Ростовской области в 2022 году.

Результаты и обсуждение. В 2022 году в Ростовской области родилось 33 094 ребенка. По нашим данным, поздняя витамин-К-зависимая коагулопатия была диагностирована у 19 детей, получавших лечение в стационарах Ростовской области, что составило 57 случаев на 100 000 новорожденных. Из них 15 детей были здоровыми доношенными новорожденными, среди которых 14 получили профилактическое введение витамина К₃ в родильном доме. Таким образом заболеваемость среди здоровых доношенных новорожденных, получивших профилактическое введение витамина К₃ составила 42 случая на 100 000 новорожденных. У четырех здоровых доношенных пациентов развились внутричерепные кровоизлияния (ВЧК), причем ни в одном случае они не сопровождалась кожным геморрагическим синдромом. Один пациент с ВЧК погиб.

Заключение. Профилактическое введение препаратов витамина К₃, вероятно, не имеет достаточной эффективности в отношении поздней геморрагической болезни новорожденного, поскольку, согласно нашим данным, заболеваемость среди здоровых новорожденных, получивших профилактическое введение, соответствует исторической, описываемой до внедрения массовой профилактики.

Гордюшина И. В., Крылова Т. В., Железнякова С. В.

ПОКАЗАТЕЛИ ФЕРРОПАНИЛИ В ДИАГНОСТИКЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У КАДРОВЫХ ДОНОРОВ КРОВИ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр крови»

Введение. ГБУЗ «ПОКЦК» в течение 5 лет (в период с 2010 по 2014 год) проводил диагностику по выявлению железодефицитных состояний у доноров крови. Была разработана специализированная подпрограмма в рамках программы «Развитие службы крови в Пензенской области», утвержденной Правительством Пензенской области, по выявлению данного состояния у доноров. Согласно разработанному алгоритму кадровым донорам из группы риска (наличие гемоглобина 120–130 г/л, частота донаций в течение календарного года 3 и более раз) было проведено дополнительное лабораторное обследование.

Цель работы. Создание необходимых условий для сохранения здоровья донороспособного контингента Пензенской области.

Материалы и методы. Статус метаболизма железа исследовался по следующим показателям: сывороточное железо, ОЖСС, трансферрин, растворимые рецепторы к ТФР, ферритин СРБ (для исключения воспалительных процессов), параметры эритроцитарного ряда,

характеризующие содержание и распределение гемоглобина в эритроцитах, характеристика ретикулоцитов с использованием биохимического анализатора COBAS INTEGRA 400+ и гематологического анализатора XT2000i.

Результаты и обсуждение. Всего за 5 лет было обследовано 3655 доноров. Результатом углубленного изучения параметров метаболизма железа, на фоне пограничных показателей гемоглобина и достаточного количества эритроцитов и гематокрита, у 37% доноров было выявлено снижение уровня ферритина, сывороточного железа, повышение ОЖСС и уровня растворимых ТФР, при этом показатели эритроцитарного ряда гематологического анализа характеризовались снижением MCV, MCH, MCHC. У 53% доноров феррокинетические показатели характеризовались значениями незначительным снижением или находились на пограничных референтных пределах. Однако такие гематологические показатели как MCV, MCH, MCHC

снижались от 8 до 15% от нормы. В результате проведенного лабораторного обследования у 37 и 53% доноров были диагностированы железодефицитная анемия легкой степени и латентный железодефицит. В связи с чем, по программе коррекции скрытых железодефицитных состояний у кадровых доноров крови в рамках действующей на тот период времени программы развития службы крови мы разработали и применили алгоритм, согласно которому обеспечивали доноров с выявленной анемией легкой степени и латентным железодефицитом

препаратами железа. В качестве лекарственного препарата применялся сорбифер дурулес (100 мг+60 мг) по схеме 2 таблетки два раза в день в течение двух недель с последующим обследованием через две недели после окончания приема препарата.

Заключение. Решением проблемы скрытого латентного железодефицита и железодефицитной анемии может стать введение дополнительных показателей на исследование метаболизма железа у доноров из группы риска, сохранение их здоровья и качества жизни.

Горенкова Л. Г., Мангасарова Я. К., Звонков Е. Е.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНОЙ ФОРМЫ СИНДРОМА СЕЗАРИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Синдром Сезари — редкий вариант кожных лимфом. Имеет самый неблагоприятный прогноз внутри всей группы. Характерна клинко-диагностическая триада признаков: эритродермия, поражение костного мозга, периферическая лимфаденопатия. В случае неудачи терапии индукции вероятность достигнуть противоопухолевой ответ крайне мала, при этом качество жизни пациентов значимо снижено ввиду генерализованного поражения кожных покровов, мучительного зуда, крупнопластинчатого шелушения и тяжелых вторичных инфекций. По этим причинам применение химиотерапевтического воздействия нежелательно и малоэффективно для этой группы пациентов, предпочтение отдается иммунной терапии. Одним из новых потенциально эффективных препаратов последнего времени являются ингибиторы контрольных точек. В исследовании 2 фазы эффективности пембролизумаба при рецидивах/рефрактерных формах грибовидного микоза и синдрома Сезари (CITN-10) продемонстрирована значительная клиническая активность препарата у пациентов, получивших ранее множество линий терапии. Общий ответ был достигнут в 38%, при этом медиана продолжительности ответа не была достигнута.

Материалы и методы. Мы представляем два клинических наблюдения с успешным результатом применения пембролизумаба.

Результаты и обсуждение. Пациент 1 — мужчина, 65 лет. Диагноз синдром Сезари, стадия IVA (T4N1M0B1), верифицирован в 2019 году, первые признаки заболевания с 2014 г. Применяемая терапия — интерферон, метотрексат в течение 6 месяцев, констатировано прогрессирование. Далее была использована таргетная терапия, в связи

с недостаточной эффективностью после 2 курсов, был добавлен гемцитабин. В результате — незначительная стабилизация, но пациента продолжал беспокоить мучительный зуд, плохое состояние кожных покровов. С декабря 2021 г. начата терапия пембролизумабом 2 мг/кг 1 раз в 21 день, после 6 введений была достигнута полная ремиссия, сохранился кожный зуд. Терапия продолжена до 1 года суммарно, кожный зуд регрессировал, ремиссия сохраняется (срок наблюдения 12 месяцев). Пациент 2 — женщина, 52 лет. Диагноз синдром Сезари, стадия IVA (T3N0M0B1) верифицирован в 2018 г., анамнез заболевания с 2015 г. Проводимая терапия — пегинтерферон в течение 4 лет с достижением и сохранением очень хорошей частичной ремиссии. Далее в связи с нарастанием количества клеток Сезари были присоединены сеансы экстракорпорального фотофереза, вновь достигнута стабилизация. Однако, через 8 месяцев развилось галопирующее прогрессирование заболевания с увеличением количества опухолевых клеток до 76%, тотальной эритродермией, крупнопластинчатым шелушением, усугублением инфекционного статуса. Было выполнено 2 введения пембролизумаба в стандартном режиме. В результате — снижение клеток Сезари на 20%, улучшение состояния кожного покрова. Лечение продолжено, как “bridge-терапия” перед аллогенной трансплантацией костного мозга.

Заключение. применение ингибиторов контрольных точек, в т.ч. пембролизумаба, в самых неблагоприятных случаях синдрома Сезари позволило достигнуть противоопухолевой ответ, что предполагает использование данной опции в терапии рецидивов, прогрессии кожных Т-клеточных лимфом без усугубления риска вторичных инфекций.

Горенкова Л. Г., Мангасарова Я. К., Кузьмина Л. А., Чабаяева Ю. А., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Т-клеточные лимфомы — объединенная группа редких и неблагоприятных по прогнозу лимфопролиферативных заболеваний, которые подразделяют на нодальные и экстранодальные варианты, к последней относят в том числе первичные кожные формы (грибовидный микоз (ГМ) и синдром Сезари (СС)). Применение системных подходов в лечении поздних стадий ГМ/СС не всегда позволяют достигнуть долгосрочных результатов, а продолженный рост опухоли во время проведения терапии, равно как и развитие крупноклеточной трансформации, является одним из самых неблагоприятных событий в течение заболевания. Медиана выживаемости таких пациентов составляет 11 месяцев. По данным системного метаанализа на основании 5 исследований, было показано, что выполнение именно аллогенной трансплантации костного мозга при продвинутой форме заболевания, демонстрирует ее потенциальную эффективность. Обобщенные показатели ОВ и БПВ составили 59 и 36% соответственно. Обобщенный показатель рецидива и смертности, не связанной с заболеванием, составил 47 и 19% соответственно. Остальная группа, так называемых некожных форм Т-клеточных лимфом крайне гетерогенна и включает 21 заболевание, большинство из которых недостаточно хорошо поддаются излечению при проведении индукционной терапии. Место клеточной терапии с применением аллогенной трансплантации в этой категории, как правило, обозначено в терапии рецидива или прогрессии болезни. По данным метаанализа публикаций, посвященных алло-ТКМ, при приме-

нии этого метода лечения возможность достигнуть 5-летнюю ОВ и БПВ составляет 51% и 45% соответственно, что свидетельствует о потенциальной эффективности и значимости алло-ТКМ.

Цель работы. Оценить эффективность алло-ТКМ на собственной когорте пациентов.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» 22 пациентам с Т-клеточными лимфомами выполнена алло-ТКМ — 14 — нодальные формы, 8 — ГМ/СС.

Результаты и обсуждение. Статус заболевания на момент трансплантации — прогрессия у 5 пациентов, стабилизация/ремиссия — 17 пациентов. У всех прогрессирующих пациентов количество линий терапии до алло-ТКМ было более 3, в то время как в других случаях от 1 до 3 максимально. Из 17 пациентов у 3 случился рецидив заболевания (у 2 пациентов с ГМ, но со снижением стадии заболевания (на момент алло-ТКМ — IVA-IVB, в рецидиве IIA) и отсутствием крупноклеточной трансформации. Таким образом, 5-летняя ОВ, БРВ и БСВ составили 77, 63 и 63% соответственно. Решающим фактором вероятности развития неблагоприятного события являлся статус по основному заболеванию на момент выполнения алло-ТКМ: 3-летняя ОВ и БРВ в зависимости от наличия или отсутствия ремиссии составили 100 и 89% против 50 и 25% соответственно.

Заключение. Результаты систематического обзора и наш собственный опыт показывают, что алло-ТКМ позволяет достичь

обнадеживающих показателей ОВ и БРВ; однако предлеченность, прогрессия и рецидив остаются основными причинами неудач. Вероятнее всего, при некоторых неблагоприятных формах нодальных ТКЛ, а также при поздних стадиях заболевания

ГМ/СС, неэффективности максимум 2 линий системной терапии, для молодых пациентов необходимо рассмотрение опции алло-ТКМ как можно более в ранние сроки до развития устойчивой резистентности.

Горенкова Л. Г., Магомедова А. У., Мангасарова Я. К., Ковригина А. М., Звонков Е. Е.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ КОЖНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ В ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичные кожные В-клеточные лимфомы — редкие клональные В-клеточные лимфопролиферативные заболевания с клинико-патоморфологическими особенностями, отличающимися от нодальных В-клеточных лимфом. В эту группу включены три основные нозологии — первичная кожная фолликулярная лимфома (ПК-ФЛ), первичная кожная лимфома из клеток маргинальной зоны (ПК-ЛМЗ), первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома (ПК-ДБККЛ). Первые два варианта имеют индолентное рецидивирующее течение и благоприятный прогноз в отличие от ПК-ДБККЛ, при которой обязательно применение системной химиотерапии.

Цель работы. Оценить варианты и результаты терапии первичных кожных В-клеточных лимфом.

Материалы и методы. В нашем центре из 380 пациентов с кожными лимфомами у 57 (15%) диагностированы первичные кожные В-клеточные лимфомы.

Результаты и обсуждение. Распределение по нозологиям: 28% — ПК-ФЛ, 32% — ПК-ЛМЗ, 40% — ПК-ДБККЛ. Медиана возраста 58 лет. 5-летняя общая выживаемость (ОВ), бессобытийная (БСВ) и безрецидивная (БРВ) составили 90, 60 и 56% соответственно. Вероятность рецидива при индолентных вариантах составила 28%, при ПК-ДБККЛ — до 40,3% (при применении стандартной

химиотерапии). Известно, что в лечении ПК-ФЛ и ПК-ЛМЗ преобладают неинтенсивные подходы — лучевая терапия или монотерапия ритуксимабом, флударабин, бендамустин. Мы оценили на нашей когорте пациентов преимущество того или иного метода (лучевая терапия против ХТ): 5-летняя БСВ и БРВ составили 67 и 71% против 100% соответственно. Однако, при сроке наблюдения больше чем 5 лет у нескольких пациентов на ветви ХТ случились рецидивы и мнимое превосходство ХТ было «потеряно». В лечении ПК-ДБККЛ получены хорошие результаты при применении высокодозной химиотерапии: 5-летняя ОВ и БРВ на протоколе mNHL BFM-90 составила 100 и 83%, в то время как при применении программы R-CHOP/COP — 51 и 16%. При попытке выявления прогностических факторов в общей группе кожных В-клеточных лимфом нами не было получено достоверных отличий в выживаемости в зависимости от индекса пролиферативной активности (Ki-67 менее 10% и более 50%): 5-летняя БРВ 68% против 54%, единичных или множественных очагов (59 против 54%).

Заключение. Таким образом, ПК-ФЛ и ПК-ЛМЗ имеют благоприятный прогноз (5-летняя ОВ 100%), но несмотря на различный подход к терапии — постоянно рецидивирующее течение. ПК-ДБККЛ нуждается в проведении более интенсивных программ ХТ ввиду агрессивного клинического течения и неудовлетворительных результатов стандартной терапии.

Грачёв А. Е., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Гальцева И. В., Габеева Н. Г., Капранов Н. М., Цой Ю. А., Королева Д. А., Шухов О. А., Звонков Е. Е.

ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА ВЫСОКОГО РИСКА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 65 ЛЕТ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Макроглобулинемия Вальденстрема на сегодняшний день является неизлечимым заболеванием. Несмотря на успехи использования таргетных препаратов 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов из групп очень высокого и высокого риска составляет 36 и 47%, соответственно. Малое число полных ответов (ПО) на стандартную терапию и рецидивирующее течение диктуют необходимость поиска новых эффективных лечебных программ. Повышение эффективности терапии пациентов старше 65 лет с факторами неблагоприятного прогноза является актуальной задачей.

Цель работы. Изучение эффективности программы с использованием ритуксимаба, бортезомиба, бендамустина и дексаметазона (RBBd) у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема.

Материалы и методы. Включены 24 пациента, мужчин — 15, медиана возраста — 69 лет. Согласно RIPSSWM, 14, 6 и 4 пациента были в группах среднего, высокого и очень высокого риска соответственно. Гипервискозный синдром был у 8 (33%) пациентов, анемия у 22 (91,6%), Hb ср — 85 г/л (60–120 г/л), тромбоциты <100 тыс/мкл у 8 (33%), гемолиз у 3 (12,5%), криоглобулинемия у 5 (20,8%), ЛАП у 15 (62,5%), спленомегалия у 8 (33%), В-симптомы у 17 (70,8%). ЛДГ >250 Е/л — у 7 (29%), альбумин <30 г/л — у 12 (50%), β_2 -микроглобулин >4 мг/л у 17 (70,8%) больных. У двух пациентов была почечная недостаточность по причине специфического поражения почек. Средние значения PIGM — 34,5 г/л (3,6–77 г/л). Мутация MYD88 — L265P была у 19 (79,2%) и del17p у 1 (4,1%) пациентов.

Результаты и обсуждение. С декабря 2018 г. по июль 2023 г. 24 пациентам проведена терапия по программе RBBd. Ответ оценивали

Рис. 1 Кумулятивная частота достижения ОЧХО и ПО

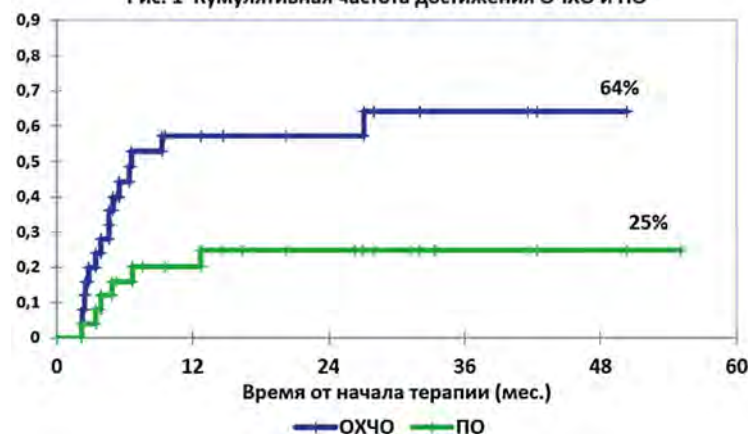
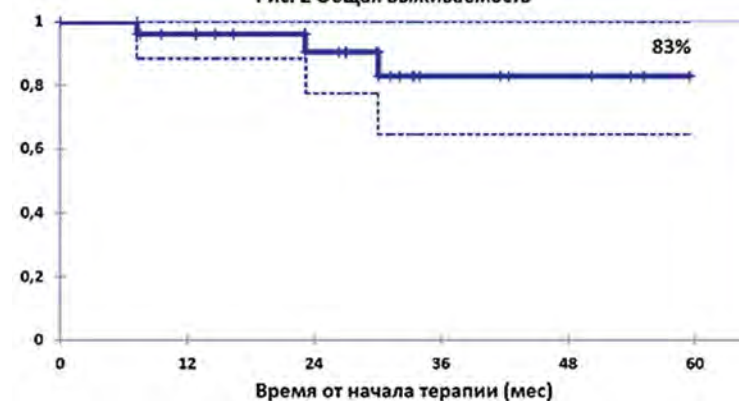


Рис. 2 Общая выживаемость



с использованием модифицированных критериев IWWM-6. Общий ответ составил 100%, частичный ответа (ЧО) достигли — 100%, очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — 64% и ПО-25% (см. рис. 1). Из двух пациентов с почечной недостаточностью в дебюте заболевания у одного функция почек восстановилась. Прогрессия заболевания произошла у одного пациента. Три пациента умерли, у всех был стабильный ответ, причина смерти — COVID-19 пневмония. При медиане наблюдения 30 месяцев, 5-летняя ОВ составила 83% (см. рис. 2).

Грачёв А. Е., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Цой Ю. А., Королёва Д. А., Звонков Е. Е.

ТРАНСФОРМАЦИЯ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА В ДБККЛ – НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ТЕРАПИЮ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гистологическая трансформация (ГТ) в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) происходит у 2 — 10% пациентов с МВ и является редким, малоизученным и грозным осложнением. ГТ характеризуется агрессивным клиническим течением и плохим прогнозом. Для терапии используют в основном СНОР подобные режимы, однако медиана выживаемости после ГТ составляет от 16 до 32 месяцев. Одновременное использование ингибиторов тирозинкиназы Брутона и BCL2 в сочетании с иммунохимиотерапией является потенциально высокоэффективным лечебным подходом для случаев ГТ.

Цель работы. Изучение эффективности ротирующей программы R-EPOCH/R-BAC в комбинации с ибрутином и венетоклаксом (RiVen-EPOCH/RiVen-BAC) при трансформации МВ в ДБККЛ.

Материалы и методы. Мы ретроспективно оценили результаты терапии 4-х пациентов с доказанной трансформацией в ДБККЛ наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ ФР с 2012 по 2020

рис.1 использование стандартной терапии при трансформации МВ в ДБККЛ

	IPSSWM	Время до ГТ	Кол-во линий ХТ до ГТ	tWIPi	del17p	Кол-во линий ХТ после ГТ	Продолжительность жизни после ГТ
Пациент 1	Высокий	26 мес	2	Высокий	+	2	1,5 мес
Пациент 2	Высокий	83 мес	2	Высокий	+	2	7 мес
Пациент 3	Высокий	33 мес	3	Высокий	-	1	1 мес
Пациент 4	Высокий	29 мес	3	Высокий	+	1	1 мес

рис.2 терапия по программе RiVen-EPOCH/RiVen-BAC при трансформации МВ в ДБККЛ

	IPSSWM	Время до ГТ	Кол-во линий ХТ до ГТ	tWIPi	Экстремедулярное/экстранодальное поражение	del17 p	BCL2	BCL6	c-myc	Кол-во линий ХТ после ГТ	Медиана наблюдения 10 мес после ГТ
Пациент 1	Высокий	24 мес	1	средний	+	+	-	-	-	1	прогрессии нет, жив
Пациент 2	Высокий	0 мес	0	средний	+	-	+	+	-	1	прогрессии нет, жив
Пациент 3	Высокий	0 мес	0	средний	+	-	-	-	-	1	прогрессии нет, жив

Заключение. Программа терапии RBVd является эффективной и безопасной для пожилых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема, а также для пациентов моложе 65 лет из группы низкого риска. Эта терапия позволяет достигнуть глубоких более чем у половины больных и высоких показателей беспрогрессивной и общей выживаемости. Для дальнейшей оценки эффективности данного метода лечения исследование продолжается.

год. Возраст от 25 до 69 лет, время до ГТ — 26, 29, 33, 83 месяца. Все 4 пациента были в группе высокого риска по tWIPi, у троих обнаружена del17, мутация p53 у одного. В качестве терапии ГТ использованы стандартные режимы. Прогрессия произошла у всех пациентов, продолжительность жизни после ГТ составила 1 месяц у двух пациентов, 1,5 и 7 месяцев у остальных (см рис. 1) С января 2022 г. для случаев ГТ мы используем программу RiVen-EPOCH/RiVen-BAC. Включены три пациента. Возраст 65, 63 и 57 лет, два мужчины. Согласно R-IPSSWM все были в группе высокого риска. На момент трансформации все пациенты были в группе среднего риска по tWIPi. У всех пациентов было экстремедулярное/экстранодальное вовлечение: у одного очаговое поражение печени, у второго распространенный остеолитический процесс, у третьего специфическое поражение плевры и легкого, у всех была ЛАП, умеренная спленомегалия у двух пациентов. В-симптомы у всех пациентов. Лабораторные показатели были следующие: Hb 96 г/л (86–110), у одного пациента был лейкоцитоз до 12 тыс/мкл с лимфоцитозом 70%, средние значения IgM 12,9 г/л (4–19,3), ЛДГ >250 Е/л — у двух пациентов, альбумин <30 г/л — у всех, β-2-микроглобулин >4 мг/л у 2 больных. Мутация MYD88 — L265P была в двух случаях. При FISH исследовании костного мозга у одного пациента обнаружена del17, у второго мутации BCL6/3q27 и BCL2/18q21, у третьего пациента цитогенетических аномалий не было обнаружено.

Результаты и обсуждение. Троим пациентам проведена терапия по программе RiVen-EPOCH/RiVen-BAC, у всех пациентов достигнут полный метаболический ответ по данным ПЭТ КТ, нормализо-

валась картина периферической крови, следовая секреция IgM. При медиане наблюдения 10 месяцев признаков прогрессии нет. См рис. 2.

Заключение. Программа RiVen-EPOCH/RiVen-BAC является безопасной и эффективной лечебной стратегией для пациентов с трансформацией макроглобулинемии Вальденстрема в ДБККЛ.

Грибов В. В.¹, Ватутин Н. Т.², Скланная Е. В.²

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ СТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ В СОСТАВЕ СХЕМ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Городская больница № 2 г. Макеевки, ²ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» МЗ РФ

Введение. Повышение уровня глюкозы является одним из частых осложнений терапии глюкокортикостероидами (ГКС), которые снижают качество жизни пациентов.

Цель работы. Проанализировать частоту развития стероид-индуцированной гипергликемии (СИГГ) у больных лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), получающих ГКС в составе схем полихимиотерапии (ПХТ).

Материалы и методы. Были проанализированы уровни глюкозы у 65 пациентов без сахарного диабета в анамнезе, получавших лечение в химиотерапевтическом отделении Городской больницы № 2 г. Макеевки с 06.2022 г. по 12.2022 г. В исследование было включено 39 мужчин (60,0%) и 26 женщин (40,0%) в возрасте от 27 до 85 лет (средний возраст 64 (58;73) года). Из них неходжкинскими лимфомами страдала 34 пациента (52,3%), множественной миеломой — 16

(24,6%), лимфогранулематозом — 10 пациентов (15,4%), хроническим лимфолейкозом — 5 пациентов (7,7%). Преднизолон в составе схем ПХТ получили 44 пациента (67,7%): по схеме СНОР 12 человек (18,5%), RCHOP — 18 (27,7%), BEACOPP — 9 (13,9%), RCVP — 5 (7,7%). Дексаметазон получил 21 пациент (32,3%): в схеме CD 6 человек (9,2%), RGDOX — 2 (3,1%), DHAP — 1 (1,5%), RDHAP — 1 (1,5%), VD — 8 (12,3%), BDL — 3 (4,6%). Уровень глюкозы в сыворотке определялся дважды — перед началом лечения и после окончания терапии. Критерием СИГГ являлось повышение уровня глюкозы >6,1 ммоль/л по результатам второго измерения при нормальном исходном.

Результаты и обсуждение. СИГГ развилась у 29/65 пациентов (44,6%, 95% ДИ 32,6–57,0%). Из них 12/39 случаев составили мужчины (30,8%, 95% ДИ 17,1–46,5%), 17/26 — женщины (65,4%, 95% ДИ

45,4–82,8%). Частота развития СИГГ среди женщин была достоверно выше ($p=0,014$). При применении дексаметазона СИГГ отмечалась у 6/21 пациентов (28,6%, 95% ДИ 10,9–50,6%). При использовании преднизолона СИГГ была выявлена у 23/44 пациентов (52,3%, 95% ДИ 37,2–67,1%). Достоверных различий в частоте развития СИГГ среди пациентов получавших дексаметазон и преднизолон выявлено не было ($p=0,124$). Среди пациентов, принимавших преднизолон, 5/9 СИГГ случаев были зарегистрированы после схемы ВЕАСОРР (55,6%, 95% ДИ 19,4–88,5%), 17/30 случаев после СНОР/РСНОР

(56,7%, 95% ДИ 38,1–74,3%), статистически значимых отличий не выявлено ($p=0,743$).

Закключение. Частота развития СИГГ среди больных с ЛПЗ составляет 44,6% (95% ДИ 32,657,0%). Достоверно чаще СИГГ регистрируется среди женщин (65,4%, 95% ДИ 45,482,8%) по сравнению с мужчинами (30,8%, 95% ДИ 17,1–46,5%, $p=0,014$). Достоверных различий между пациентами, получившими дексаметазон и преднизолон, а также разные наиболее часто используемые схемы ПХТ выявлено не было ($p=0,124$ и $p=0,743$ соответственно).

Гришина Г. В., Касьянов А. Д., Ласточкина Д. В., Сидоркевич С. В.

ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У ДОНОРОВ СО СНИЖЕНИЕМ УРОВНЯ ФЕРРИТИНА В КРОВИ

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

Введение. В структуре причин временного отстранения от донаций одной из частых является снижение содержания гемоглобина в крови потенциальных доноров. Частота отводов достигает 5,0–8% среди пришедших на донорский пункт. Здоровые доноры крови теряют примерно 236 мг железа при каждой донации, и около 11% регулярных доноров имеют сниженные запасы железа. Целесообразна углубленная оценка состояния обмена железа у доноров крови и ее компонентов.

Цель работы. Изучение показателей обмена железа в группах риска раннего развития латентного железодефицита.

Материалы и методы. Группа обследованных доноров состояла из 174 человек: 101 мужчина и 73 женщины (61,5% — 25–45 лет). Обследование доноров включало оценку уровня гемоглобина, сывороточного ферритина (СФ), трансферрина, растворимых рецепторов трансферрина. Гемоглобин у нижней границы нормы и пороговые значения СФ являлись критериями риска развития латентного железодефицита (ЛДЖ). В группу риска вошли: 58,3% молодых доноров-женщин, сдающих кровь 1–2 раза в течение года и 54,4% женщин, сдающих тромбоциты методом афереза, а также 66,6% доноров-мужчин, и 50% женщин, сдающих кровь регулярно в течение 4 и более лет.

Результаты и обсуждение. Показатели гемограммы у всех доноров практически не отличались от референтных значений. Влияние на метаболизм железа оказывали пограничные допустимые цифры гемоглобина перед донацией крови или тромбоцитов (17,2%), количество донаций (от 6 до 10) и длительность донорского стажа (≥ 4 года). При оценке интенсивности изменений показателей запасного и транспортного железа были проанализированы 228 отклонений от референтного диапазона. Анализ полученных результатов позволил констатировать, что показатели обмена железа могут служить критерием выявления ЛДЖ у доноров только в сочетании с уровнем СФ, который был выбран в качестве наиболее информативного показателя. Содержание СФ ниже референтных значений выявлялось у доноров всех групп, за исключением первичных доноров-мужчин. Среди 101 обследованного мужчины скрытый дефицит железа был выявлен у 39 человек (38,6%). Еще более выраженные нарушения тканевых запасов железа со снижением – диагностированы у 32 (43,8%) женщин. Цифры СФ, характеризующие истощение запасов железа (<15 мкг/л), выявлены у 14 доноров-мужчин (13,9%) и 19 женщин (26%). Из 71 донора со сниженным уровнем СФ – у 30 человек диагностирован пограничный гемоглобин. Подтверждена связь между увеличением частоты донаций и понижением уровня СФ. Истощение запасов железа выявлено в группе молодых доноров-женщин между 2 и 6 донациями и у мужчин с 10 и более кроводачами.

Закключение. С увеличением донорского стажа частота выявления ЛДЖ в группе обследованных доноров нарастает, что делает актуальной разработку мероприятий по профилактике нарушений обмена железа. Для своевременной диагностики нарушений обмена железа даже при нормальном содержании гемоглобина у доноров необходим контроль уровня СФ.

Таблица 1. Частота отклонений от референтных значений показателей обмена железа и пограничный гемоглобин у доноров с разным видом и количеством донаций

Показатель, единица измерения	Первичные, абс., %	Сдающие 1–2 раза, абс., %	Регулярные 3 года, абс., %	Регулярные 4 года, > абс., %	Смешанные донации, абс., %	ТАФ, абс., %	Референтный диапазон
	Мужчины						
	n=15	n=12	n=9	n=27	n=13	n=25	
СЖ мкмоль/л	1 ↓ (6,7%)	–	2 ↓ (22,2%)	6 ↓ (22,2%) 4 ↑ (16,7%)	2 ↓ (15,4%) 2 ↑ (15,4%)	3 ↓ (12%) 1 ↑ (4%)	9,5–30,1
СТ г/л	–	–	2 ↑ (22,2%)	3 ↑ (11,1%)	1 ↑ (7,7%)	1 ↑ (4%)	2,0–3,6
ОЖСС мкмоль/л	–	1 ↑ (8,3%)	6 ↑ (66,7%)	8 ↑ (30,8%)	2 ↑ (15,4%)	5 ↑ (20%)	45,3–77,1
НЖСС мкмоль/л	–	–	1 ↑ (11,1%)	1 ↓ (3,8%) 1 ↑ (3,8%)	2 ↓ (15,4%) 1 ↑ (7,7%)	1 ↓ (4%) 2 ↑ (8%)	22,3–70,1
Ферритин мкг/л	–	4 ↓ (33,3%)	3 ↓ (33,3%)	18 ↓ (66,6%)*	4 ↓ (30,8%)	9 ↓ (36,0%)*	29,9–400,0
КНТЖ %	1 ↓ (6,7%) 1 ↑ (6,7%)	2 ↓ (16,7%) 2 ↑ (16,7%)	5 ↓ (55,5%)*	8 ↓ (30,8%) 2 ↑ (7,7%)	3 ↓ (23,1%) 2 ↑ (15,4%)	3 ↓ (12%) 1 ↑ (4%)	16–50%
рТФР мг/л	–	2 ↑ (16,7%)	2 ↓ (22,2%)	4 ↑ (16,7%)	–	1 ↑ (4%)	2,2–5,0
HGB г/л	1 ↓ (6,7%)	1 ↓ (8,3%)	2 ↓ (22,2%)	4 ↓ (16,7%)	1 ↓ (7,7%)	1 ↓ (4%)	130–180
Количество донаций	0	1–2	8,44±1,01 (4,0–13,0)	26,73±2,5 (6,0–56,0)	25,24±0,87 (5,0–57,0)	25,88±3,3 (5,0–70,0)	0–100
Женщины							
n, чел.	n=14	n=12	n=6	n=24	n=6	n=11	–
СЖ мкмоль/л	1 ↓ (7,1%) 3 ↑ (21,4%)	4 ↓ (36,4%) 1 ↑ (8,3%)	–	3 ↓ (12,5%) 1 ↑ (4,2%)	2 ↓ (33,3%) 2 ↑ (33,3%)	1 ↓ (9,1%) 1 ↑ (9,1%)	10,7–32,2
СТ г/л	–	1 ↑ (8,3%)	1 ↑ (16,7%)	2 ↓ (8,3%)	–	1 ↑ (9,1%)	2,0–3,6
ОЖСС мкмоль/л	–	6 ↑ (50%)	3 ↑ (50%)	6 ↑ (25%)	2 ↑ (33,3%)	2 ↑ (18,2%)	45,3–77,1
НЖСС мкмоль/л	4 ↓ (28,6%)	–	1 ↑ (16,7%)	1 ↑ (4,2%) 1 ↓ (4,2%)	2 ↓ (33,3%) 1 ↑ (16,7%)	1 ↑ (9,1%)	22,3–70,1
Ферритин мкг/л	3 ↓ (21,4%)	7 ↓ (58,3%)*	2 ↓ (33,3%)	12 ↓ (50,0%)*	2 ↓ (33,3%)	6 ↓ (54,4%)*	19,9–300,0
КНТЖ %	1 ↓ (7,1%) 4 ↑ (28,6%)	5 ↓ (41,7%) 1 ↑ (8,3%)	1 ↑ (16,7%)	4 ↓ (16,7%) 2 ↑ (8,3%)	2 ↓ (33,3%) 2 ↑ (33,3%)	2 ↓ (18,2%)	16–50%
рТФР мг/л	–	1 ↑ (8,3%)	–	4 ↑ (16,7%)	–	1 ↑ (9,1%)	1,9–4,4
HGB г/л	3 ↓ (21,4%)	4 ↓ (36,4%)	2 ↓ (33,3%)	6 ↓ (25%)	2 ↓ (33,3%)	3 ↓ (27,3%)	120–165
Количество донаций	0	1–2	8,83±2,10 (3,0–12,0)	22,96±2,83 (6,0–60,0)	23,5±2,2 (5,0–60,0)	24,5±16,1 (3,0–103)	0–100

Примечание: * $p<0,01$ – значимые различия в сравнении с группой первичных доноров.

Таблица 2. Профилактические мероприятия для снижения риска железодефицита

Доноры с риском развития ЛДЖ	Стратегия снижения риска ЖДС у доноров
- Доноры возрастной группы <25 лет - Доноры с частыми донациями (>3 раз в год для мужчин и >2 раз в год для женщин) - Доноры со значениями гемоглобина, близкими к нижней границе нормы (в пределах 135 г/л для мужчин и 125 г/л для женщин)	1. Увеличение интервала между донациями (например, ≥6 месяцев, если не принимает препараты железа) 2. Измерение ферритина как основа для мотивации доноров к самостоятельному увеличению интервалов между донациями или рекомендовать прием препаратов железа

Гришина Г. В., Касьянов А. Д., Сидоркевич С. В.

РИСК РАЗВИТИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ У ДОНОРОВ КРОВИ

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

Введение. Проблема дефицита железа среди доноров является актуальной и напрямую влияет на обеспечение гемокомпонентами службы крови. Около 11% активных доноров имеют сниженные запасы железа, однако уровень гемоглобина длительное время может оставаться в допустимых пределах. При этом информация о состоянии запасов железа, при истощении которых развивается железодефицитная анемия, отсутствует. В свою очередь, анемия является противопоказанием к донорству и, следовательно, приводит к медицинским отводам от донаций.

Цель работы. Оценить состояние обмена железа у доноров цельной крови в зависимости от количества донаций.

Материалы и методы. Включено 130 доноров цельной крови, из них 75 мужчин и 55 женщин (медиана 35 лет). Исследовали показатели запасного и транспортного железа. Доноры разделены по группам: первичные и с количеством донаций: 1–2, 3–10 и более 10.

Результаты и обсуждение. В исследуемых группах не было выявлено значимых различий по уровню гемоглобина ($p > 0,05$). При анализе показателей обмена железа у доноров разных групп установлено, что средние значения СФ, и сывороточного железа соответствуют принятым нормативам. Значение ферритина снижалось с увеличением

количества донаций, цифры ферритина ниже референтных значений выявлялись практически во всех группах за исключением контрольной группы доноров — мужчин. Анализ данных по показателям метаболизма железа для доноров женского пола показал, что уже при первой донации крови у трех из них отмечалось снижение концентрации СФ. После третьей донации отмечено прогрессирующее снижение концентрации СФ у доноров — мужчин, при сопутствующем повышении уровней рТФР, и НЖСС. Установлено, что запасы железа по мере увеличения числа донаций постепенно уменьшаются. Показано значимое снижение СФ ниже референтных значений (28,1 мкг/л) после десяти донаций крови у доноров-мужчин. Изменения менее выражены у доноров-женщин, что вероятно связано с увеличением промежутка между донациями. Выявленное уменьшение концентрации СФ уже после второй донации крови у доноров-женщин с последующим его значимым снижением ниже референсного диапазона к 10 донации у мужчин, служит основанием для определения СФ при обследовании доноров. В группу риска развития железодефицитного состояния среди мужчин входят доноры, сдающие кровь ≥ 3 раз в 12 месяцев или имевших в сумме более десяти донаций, и доноры, имеющие уровень гемоглобина у нижней границы нормы. В группу риска среди женщин входят доноры, сдающие кровь ≥ 2 раз в 12 месяцев или имевших в сумме от двух до шести донаций. У них необходимо учитывать уровень ферритина, а при снижении ниже референтных значений расценивать как латентный дефицит железа.

Заключение. На основании полученных результатов можно сделать вывод о целесообразности определения СФ у первичных и регулярных доноров крови для ранней диагностики дефицита железа с целью предупреждения развития железодефицитной анемии и сохранения донорского контингента.

Таблица. Влияние количества донаций крови на обмен железа у доноров ($M \pm SD$)

Группы обследованных	Пол доноров	СФ (мкг/л)	рТФР (г/л)	НЖСС (мкмоль/л)	ОЖСС (мкмоль/л)
Первичные доноры (n=29)	Мужчины (n=15)	142,8 $\pm$ 24,5 (33,3–379,0)	2,71 $\pm$ 0,08 (2,15–3,3)	40,4 $\pm$ 2,5 (21,7–57,7)	60,8 $\pm$ 1,8 (49,6–75,3)
	Женщины (n=14)	33,3 $\pm$ 4,5 (9,3–65,9)	2,72 $\pm$ 0,07 (2,3–3,1)	35,5 $\pm$ 4,17 (2,4–55,0)	61,2 $\pm$ 1,3 (52,7–69,1)
Доноры с количеством донаций 1–2 (n=23)	Мужчины (n=12)	88,2 $\pm$ 34,0* (8,5–296,0)	2,69 $\pm$ 0,1 (2,3–3,5)	38,6 $\pm$ 3,7 (22,0–64,1)	59,2 $\pm$ 2,3 (52,2–77,8)
	Женщины (n=11)	17,38 $\pm$ 3,2* (3,5–37,2)	2,87 $\pm$ 0,15 (3,1–5,1)	53,9 $\pm$ 3,5* (30,2–67,3)	70,2 $\pm$ 3,8 (56,5–96,8)
Доноры с количеством донаций 3–10 (n=31)	Мужчины (n=20)	39,3 $\pm$ 4,2* (13,0–91,5)	3,89 $\pm$ 0,4 (3,3–5,3)	47,9 $\pm$ 3,5 (15,3–73,9)	67,5 $\pm$ 1,7 (54,4–82,2)
	Женщины (n=11)	26,15 $\pm$ 6,2 (12,0–77,4)	4,28 $\pm$ 0,26** (3,1–5,9)	53,1 $\pm$ 4,7 (27,8–77,4)	74,0 $\pm$ 3,5 (53,6–101,4)
Доноры с количеством донаций более 10 (n=47)	Мужчины (n=28)	28,1 $\pm$ 4,4* (7,2–101,8)	4,19 $\pm$ 0,2** (2,4–6,8)	54,3 $\pm$ 3,5** (1,5–76,9)	72,9 $\pm$ 1,6** (53,7–88,4)
	Женщины (n=19)	29,8 $\pm$ 3,8* (9,0–69,9)	3,49 $\pm$ 0,28 (1,9–6,4)	42,8 $\pm$ 2,7 (21,8–65,6)	65,5 $\pm$ 2,2 (46,6–82,3)

* $p < 0,01$ — различия с группой первичных доноров значимы.

** $p < 0,001$ — различия с группой после 1–2 донаций значимы.

Гришина Е. Ю., Желнова Е. И. Каримова Е. А., Зотина Е. Н., Якимец В. Н., Гаглоева Д. Э., Кондратьев В. И., Юсупова Э. Р., Барях Е. А., Мисюрин Е. Н.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БОРТЕЗОМИБ- И ЛЕНАЛИДОМИД-СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ. СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ГКБ № 52

ГБУЗ ГКБ 52

Введение. Пациенты, госпитализированные в круглосуточный стационар с впервые выявленной множественной миеломой (ММ), составляют крайне гетерогенную группу. На сегодняшний день существует несколько шкал, стратифицирующих этих пациентов по группам риска. Ежегодно эти шкалы модифицируются и обновляются. В мировом сообществе широко обсуждается вопрос первой линии химиотерапии в зависимости от наличия факторов высокого риска прогрессирования/рецидива ММ.

Цель работы. Оценить результаты лечения пациентов с впервые выявленной ММ в зависимости от выбранной схемы первой линии химиотерапии — часть пациентов получили терапию включающую бортезомиб (VCD, VD), часть — с добавлением леналидомида (VRD, RD).

Материалы и методы. С января 2022 г. по сентябрь 2023 г. в гематологическом стационаре ГКБ № 52 было пролечено 94 пациента с впервые диагностированной ММ с медианой возраста 65 лет (41–92). 74 пациента были пролечены по протоколам VCD, VD в качестве первой линии терапии. 19 пациентов — по протоколам с включением леналидомида VRD, RD. Все пациенты, получившие леналидомид имели факторы высокого риска (цитогенетические аномалии, 3 ст. по R2-ISS, мягкотканый компонент, гемодиализ). Частота общих ответов в группе пациентов с бортезомибом составила 26%

(ПР — 3%, ОХЧР — 23%), в группе с леналидомидом частота общих ответов составила 47% (ПР — 10%, ОХЧР — 37%). Частичный ответ был достигнут у 34% пациентов на бортезомибе, у 11% пациентов на леналидомиде. Стабилизация диагностирована у 28% пациентов на бортезомибе, у 10% на леналидомиде. Прогрессия и смерть были зафиксированы только в когорте пациентов без леналидомида (12%). Причинами смерти были инфекционные и венозные тромбоэмболические осложнения.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов на терапии с включением леналидомида (VRD, RD) отмечен более высокий процент достижения ПР и ОХЧР, в то время как ЧР и стабилизация чаще встречались среди пациентов, получающих бортезомиб. Таким образом, несмотря на то что в группе леналидомида были отобраны пациенты высокого риска, в данной когорте зафиксирована более высокая частота общих ответов, лучшая переносимость и отсутствие прогрессии.

Заключение. На этапе первичной диагностики пациентов с множественной миеломой необходимо оценивать все факторы неблагоприятного прогноза и стратифицировать пациента согласно современным системам стадирования. Стратификация рисков позволяет врачу определить пациентов высокого риска прогрессирования заболевания и на этапе первой линии терапии провести им леналидомид-содержащие схемы лечения.

Гурьянова М. А.¹, Шухова О. А.¹, Чельшева Е. Ю.¹, Петрова А. П.¹, Быкова А. В.¹, Немченко И. С.¹, Гаврилова Л. В.²,
Кузьмина Е. А.¹, Туркина А. Г.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ В РЕМИССИИ БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ С ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИЕЙ СНИЖЕННЫМИ ДОЗАМИ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ В РАМКАХ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ READIT-2020

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница № 4», г. Саранск, Респ. Мордовия

Введение. Безопасность отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) у больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) со стабильным длительным глубоким молекулярным ответом (МО) была доказана в многочисленных исследованиях. В настоящий момент опубликовано лишь небольшое количество данных по результатам повторной отмены терапии ИТК, при этом результаты носят противоречивый характер. Данных по результатам возобновления терапии ИТК в сниженных дозах после потери большого молекулярного ответа (БМО) в ремиссии без лечения (РБЛ) в литературе нет.

Цель работы. Оценить выживаемость без потери БМО в РБЛ у больных с первой и повторной попыткой отмены терапии ИТК с предшествующим наблюдением на терапии сниженными дозами ИТК и оценить вероятность восстановления БМО при возобновлении терапии ИТК в сниженных дозах после потери БМО в РБЛ.

Материалы и методы. Исследование состоит из двух последовательных фаз: 1) наблюдение на сниженных дозах ИТК ≥ 12 месяцев (мес.); 2) наблюдение в ремиссии без лечения (РБЛ) (24 мес.). В фазу РБЛ включали пациентов с длительностью глубокого МО (как минимум МО4.5 непосредственно перед отменой терапии) ≥ 2 лет. Молекулярным рецидивом на любом этапе исследования являлась потеря БМО (BCR::ABL1 $> 0,1\%$).

Результаты и обсуждение. С 12.2019 по 12.2021 в исследование было включено 103 пациента. У 30 пациентов (29%) в анамнезе уже имела как минимум 1 отмена терапии ИТК. В РБЛ было включено 75 пациентов, из них у 20 больных (26%) в анамнезе уже была как минимум 1 попытка отмены терапии. Отмена терапии иматинибом была выполнена 47 пациентам, ИТК2 — 28 больным. Медиана (Ме) срока наблюдения в РБЛ составила 29 мес. (3–45 мес.). Выживаемость без потери БМО через 24 мес. после отмены терапии ИТК в общей группе пациентов составила 50%. Выживаемость без потери БМО через 24 мес. после отмены терапии иматинибом — 47%, после отмены терапии ИТК2 — 53% ($p=0,8$) (рис. 1). Выживаемость без потери БМО в общей группе больных с первой ($n=55$) и повторной ($n=20$) попыткой отмены терапии ИТК составила 54% и 40%, соответственно ($p=0,15$) (рис. 2). Возобновление терапии ИТК в сниженных дозах было выполнено 35 пациентам:

22 больным — иматинибом в дозе 200 мг/сутки, 13 больным — ИТК2 (8 — нилотинибом 200 мг/сутки, 2 — дазатинибом 25 мг/сутки, 3 — бозутинибом 200 мг/сутки). Вероятность восстановления БМО через 3 мес. в общей группе пациентов составила 67%; в группе больных, получавших иматиниб — 61%, ИТК2 — 76% (рис. 3). Всем пациентам ($n=10$), у которых к 3 мес. не был достигнут БМО, доза ИТК была повышена еще на +1 уровень. Через 6 мес. наблюдения у всех 35 пациентов был достигнут БМО.

Заключение. Повторная попытка отмены лечения является безопасной для больных ХМЛ с глубоким МО при регулярном молекулярном мониторинге. Не выявлено значимых различий в выживаемости без потери БМО при первой и повторной попытке отмены терапии ИТК, как в группе иматиниба, так и в группе ИТК2. Выявлены значимые различия в выживаемости без потери БМО при повторной отмене терапии ИТК в зависимости от срока наблюдения в РБЛ при предыдущем прекращении лечения.

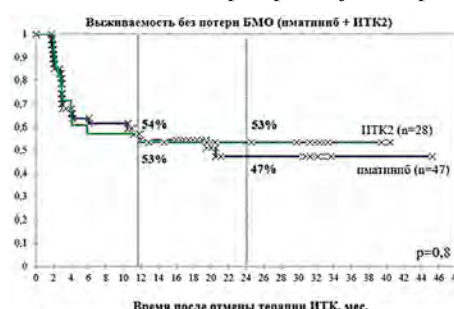


Рис. 1 Выживаемость без потери БМО после прекращения терапии иматинибом и ИТК2



Рис. 2 Выживаемость без потери БМО после прекращения терапии ИТК при первой и повторной попытке отмены терапии

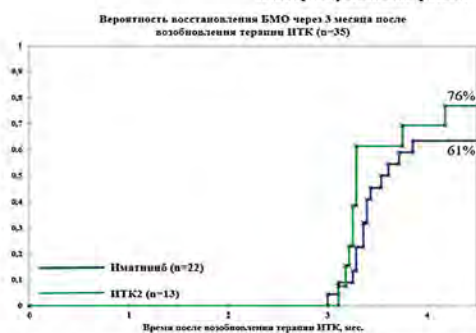


Рис. 3 Вероятность восстановления БМО через 3 месяца после возобновления терапии ИТК

Джулакан У. Л., Бойко Н. В., Менделеева Л. П., Левченко О. К., Галстян Г. М., Гальцева И. В., Двирнык В. Н., Ковригина А. М.,
Обухова Т. Н., Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Троицкая В. В., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н.

ПРАКТИКО-ОРИЕНТИРОВАННОЕ ОБУЧЕНИЕ КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Качество медицинской помощи (КМП) определено в ст. 2. п.21 ФЗ от 21.11.2021 г. № 323 ФЗ как совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи (МП), правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании МП, степень достижения запланированного результата, а ст. 10 регламентирует доступность и КМП, где одним из факторов, обеспечивающих КМП является наличие необходимого количества медицинских работников и уровнем их квалификации. Подход к оценке КМП А. Донабедиана основана на оценке элементов качества, в т. ч. с учетом квалификации кадрового обеспечения МП. Выездные мероприятия ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (далее — Центр) позволяют выявить проблемные области в оказании МП по профилю «гематология». Практико-ориентированные программы дополнительного профессионального образования (ДПО), реализуемые

в форме стажировки на рабочем месте, позволяют слушателю дублировать действия врача.

Цель работы. Разработка и реализация программ ДПО с целью повышения КМП в регионах РФ.

Материалы и методы. Материалами для создания программ ДПО служили выявленные дефекты при проведении экспертиз качества медицинской помощи, обращения главных внештатных специалистов гематологов субъектов РФ, аналитические материалы, профессиональный стандарт «Врача-гематолога», а также необходимость внедрения новых технологий, разрабатываемых в федеральных учреждениях. Разработка программ ДПО в Центре осуществлялась по ранее созданному макету.

Результаты и обсуждение. С 2019 года с учетом выявленной проблематики и недочетов КМП, были разработаны более 60 практико-ориентированных программ ДПО, реализуемые в форме

стажировки на рабочем месте, целью которых является обучение для повышения КМП. Все программы размещены на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования далее — Портал НМО). Всего на Портале НМО Центром размещены и реализуются более 260 программ ДПО. Программы разработаны по основным специальностям: гематология, трансфузиология, патологическая анатомия, анестезиология — реаниматология, клиническая лабораторная диагностика, лабораторная генетика и реализуются в т. ч. для смежных специальностей. Стажировка на рабочем месте позволяет дублировать действия врачей-специалистов; выполнение самостоятельных исследований, ведение пациентов, ознакомление и возможность заполнения медицинской документации, предоставляемой с планом индивидуального обучения. Наиболее востребованными были программы ДПО по трансплантационным технологиям, морфологической (гистологические исследования, цитологические

исследования), цитогенетической, иммунофенотипической диагностики, трансфузиологии. Динамика количества обучающихся представлена в таблице. Снижение количества обучающихся в 2020 году было связано с пандемией.

Заключение. С каждым годом в Центре все больше обучаются специалисты здравоохранения субъектов РФ. Практико-ориентированное обучение, на сегодняшний день, является перспективным направлением в обучении специалистов регионального здравоохранения, который позволяет повышать качество подготовки специалистов с целью оказания ими КМП

Таблица. Динамика обучения по программам ДПО в виде стажировки на рабочем месте

Годы	2019	2020	2021	2022	2023
Количество обучающихся	20	6	27	30	63

Джулакян У. Л.¹, Левченко О. К.¹, Хоменя Е. А.², Менделеева Л. П.¹, Гапонова Т. В.¹, Паровичникова Е. Н.¹

ПЕРВИЧНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ АККРЕДИТАЦИЯ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КВАЛИФИЦИРОВАННЫМИ КАДРАМИ»

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Первичная специализированная аккредитация как показатель выполнения федерального проекта «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами»

Введение. С целью реализации стратегических задач Указом Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 определен Национальный проект «Здравоохранение», одной из задач которой является ликвидация кадрового дефицита, реализация которой предусмотрена федеральным проектом «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами» (далее ФП). Одним из индикаторов ФП является доля специалистов, допущенных к профессиональной деятельности через процедуру аккредитации нарастающим итогом. Первичная специализированная аккредитация (ПСА) является новым способом допуска к медицинской деятельности и проводится с целью определения уровня подготовки специалиста для оказания качественной медицинской помощи. ПСА проводится в отношении выпускников программ ординатуры и дополнительных профессиональных программ (ДПО) — программ профессиональной переподготовки (ПП). На базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (далее — Центр) действует методический аккредитационный симуляционный центр (МАСЦ), который является не только частью образовательного комплекса, но и площадкой для проведения ПСА.

Цель работы. Анализ показателей ПСА.

Материалы и методы. Материалом для проведения детального анализа послужили документы, представленные в МАСЦ аккредитуемыми, аналитические документы, а также результаты анкетирования.

Результаты и обсуждение. Всего за период 2021–2023 гг. аккредитовано 189 специалистов, из которых 105 по специальности «гематология», 77 — по «трансфузиология», 3 — «нефрологии» и 4 — «па-

тологической анатомии». География аккредитуемых представлена не только субъектами РФ (Краснодарский, Приморский, Пермский края; Тамбовская, Тульская, Пензенская, Нижегородская, Самарская области, Татарстан, Кабардино-Балкарская Республика, Республика Хакасия), но и странами СНГ. ПСА заключалось в последовательном прохождении этапов, а выполнение 70% задания являлось показателем прохождения этапа. Со второй попытки ПСА прошли 4% аккредитуемых. Основными проблемами потери попытки являлись недостаточная подготовка к тестированию, неполное выполнение практических навыков. Более половины аккредитуемых, прошедшие ПСА со второй попытки обучались по программам ПП в негосударственных организациях. Анкетирование всех аккредитуемых указало отсутствие практической подготовки в период обучения в более 30% случаев, что связано с дистанционным обучением как в период пандемии, так и формальной стороной обучения в негосударственных организациях.

Заклучение. Показан успешный опыт реализации ПСА. Центр участвует в создании, экспертизе, актуализации тестовых заданий и ситуационных задач. Планируется расширение практических навыков — выполнение трепанобиопсии. Необходимо усилить государственный контроль качества образования коммерческими организациями, а также законодательное закрепление нормы обучения по программам ПП организациями, имеющие лицензию на осуществление образовательной деятельности по программам ординатуры и ДПО (по специальностям ПП), а также для формирования практических навыков в организациях должны быть созданы условия для симуляционного обучения.

Джулакян У. Л., Бойко Н. В., Менделеева Л. П. Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н.

ПРОГРАММЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ, РЕАЛИЗУЕМЫЕ В ФОРМЕ СТАЖИРОВКИ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Стремительное развитие современных диагностических технологий, подходов к лечению, требуют подготовку высококвалифицированных кадров здравоохранения с целью оказания качественной медицинской помощи, обеспечения доступности непрерывного медицинского и фармацевтического образования (далее — НМО), а также непрерывное совершенствование профессиональных компетенций. Стажировка является одной из форм реализации практико-ориентированного обучения и направлена на совершенствование и (или) получение слушателем новой компетенции, необходимой для выполнения профессиональных обязанностей по занимаемой или более высокой должности, и обеспечивает углубленное изучение проблемных вопросов практического здравоохранения, путем изучения инновационных подходов, современных диагностических

и лечебных технологий. ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (далее — Центр) с 2016 года является непосредственным участником реализации НМО путем работы на Портале НМО.

Цель работы. Анализ реализации практико-ориентированных программ обучения с использованием возможностей Портала НМО.

Материалы и методы. Создание программ дополнительного профессионального образования (ДПО) основывалось на компетентностный подход через внедрение практико-ориентированных видов и форм организации обучения (например, стажировка на рабочем месте). При создании программ учитывались необходимость внедрение новых диагностических и лечебных технологий, а также трудовые функции, описанные в профессиональном стандарте «Врач-гематолог». При создании программ не менее 50%

общеобразовательного времени были выделены на стажировку на рабочем месте, которая проводилась в ситуации реальной клинической практики. Обязательным требованием для реализации было размещение программ ДПО на портале НМО. Проанализированы реализация программ в виде стажировки на рабочем месте за 5 лет. Для проведения анализа использованы сведения, размещенные в личном кабинете Центра на Портале НМО.

Результаты и обсуждение. В Центре с 2016 года реализуются более 260 программ ДПО, более половины которых реализуются частично или полностью в виде стажировки на рабочем месте. Определение цели стажировки было с учетом запроса обучающегося как физического лица, так и медицинской. Отмечен высокий спрос на обучение по программам ДПО в виде стажировки на рабочем месте. Если в 2019 году количество обучающихся по 7 программам было 20 человек, то к 2023 году число обучающихся возросло до 63 человек по 17 программам ДПО (представлено в таблице). Наибольшим спросом пользуются программы ДПО: «Гематология»; «Актуальные

вопросы интенсивной терапии угрожающих состояний в гематологии»; «Актуальные вопросы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток»; «Актуальные вопросы иммуногистохимических исследований в гематопатологии»; «Актуальные вопросы иммунофенотипирования в гематологии».

Закключение. Показан успешный опыт реализации обучения по программам ДПО в форме стажировки на рабочем месте. Такая форма обучения является основой качественной подготовки квалифицированных кадров с целью оказания качественной медицинской помощи. Портал НМО как официальный источник позволяет получить различные аналитические материалы.

Таблица. Динамика обучения по программам ДПО практико-ориентированного направления

Годы	2019	2020	2021	2022	2023
Количество обучающихся	20	6	27	30	63
Программы стажировки	7	5	12	12	17

Джулакян У. Л., Бойко Н. В., Коробкова А. А., Левченко О. К., Менделеева Л. П., Паровичникова Е. Н.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ КАК ОСНОВА ПОДГОТОВКИ КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ С ЦЕЛЬЮ ОКАЗАНИЯ КАЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Приоритетным направлением современной политики государства в сфере здравоохранения является обеспечение граждан доступной, безопасной и качественной медицинской помощью. Система стандартизации — действенный механизм, направленный на совершенствование управления здравоохранением. Частью системы оказания качественной медицинской помощью является квалифицированный специалист здравоохранения, в подготовке которого система стандартизации должна играть непосредственную роль. Основными объектами стандартизации в здравоохранении являются: медицинские услуги; производство, условия реализации, качества, безопасности лекарственных средств и медицинской техники; требования к медицинскому персоналу; нормативная, учетная и отчетная документация. Процесс стандартизации напрямую затрагивает подготовку медицинский персонал, поэтому к медицинскому образованию должны предъявляться также единые принципы стандартизации. Стандартизация медицинского образования должна быть осуществлена с помощью выработки единых подходов, единых программ обучения.

Цель работы. Проведение анализа образовательных программ всех уровней высшего и дополнительного профессионального образования с целью определения проблемных разделов обучения по оказанию медицинской помощи при заболеваниях системы крови.

Материалы и методы. Проведен анализ 289 образовательных программ вузов по дисциплинам гематология, онкология с 2020 по 2023 г. Материалом для исследования служили предоставленные, а также размещенные в открытом доступе в сети «Интернет» рабочие программы (РП) дисциплин и образовательные программы.

Проводилась сравнение объема трудоемкости, полнота разделов преподавания дисциплины гематология на всех уровнях образования, а также преподавания раздела по опухолевым заболеваниям системы крови по специальности «Онкология». Анализ программ проводился на соответствие профессиональным стандартам и порядкам оказания медицинской помощи.

Результаты и обсуждение. Анализ часов, отведенных дисциплине «гематология» по специалитету позволил подготовить раздел в РП по специальностям «лечебное дело» и «общая врачебная практика» в методических рекомендациях, подготовленных совместно со ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Анализ учебных планов по специальности «Онкология» позволил определить необходимость дополнения и увеличения объема часов по гемобластозам, что должно соответствовать нормам профессионального стандарта и порядка оказания медицинской помощи, в части заболеваний по кодам МКБ-10 C81–C96. Анализ РП по специальности «Гематология» показал разнообразность учебного плана и отсутствия единого подхода к определению разделов преподаваемых дисциплин.

Закключение. Анализ образовательных программ показал о необходимости создания единых примерных образовательных программ, что подразумевает стандартизацию медицинского образования, с целью их внедрения в организации, реализующие образование на всех уровнях высшего и дополнительного образования, которые будут содержать единые обязательные условия реализации программ подготовки что является необходимым условием качественной подготовки специалистов для системы здравоохранения.

Долгополов И. С.¹, Рыков М. Ю.²

ВЛИЯНИЕ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ НА ДИАГНОСТИКУ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ

¹ГБУЗ Тверской области «Областная детская клиническая больница», ²Российский государственный социальный университет

Введение. Острый лейкоз (ОЛ) наиболее частая злокачественная патология у детей с частотой развития около 55–62 на 1 млн населения до 18 лет. Ранняя диагностика ОЛ у детей затруднена ввиду не специфичности первичных симптомов, которые часто скрываются под «масками» других заболеваний. Особенно эта проблема актуальна для городов с населением до 100 тыс. человек, где случай ОЛ у детей диагностируется 1 раз в 2–5 лет и отсутствует онкологическая настороженность среди врачей поликлинического звена.

Цель работы. Оценить отсрочку постановки диагноза в зависимости от региона проживания в Твери и Тверской области и его удаленности от Детской областной клинической больницы (ДОКБ).

Материалы и методы. В анализ включено 35 пациентов, госпитализированных в отделение онкогематологии ДОКБ Тверской области

за период с 2018 по 2023 г. с диагнозами: ОЛЛ, С91.0 — 30 (86%) пациентов, ОМЛ, С92 — 3 (9%), и ЛНКТ, С95.0 — 2 (5%). Средний возраст пациентов составил 61 мес. (5,1 год). Тромбоцитопения и анемия на момент диагноза обнаруживались у 76 и 78% соответственно. Лейкоцитоз $>20 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 58%, лейкопения $<3,5 \times 10^9/\text{л}$ у 15% пациентов. При этом у 100% пациентов, даже с нормальным уровнем лейкоцитов в крови, в периферической крови определялись бласты от 2 до 95%. В г. Тверь (группа 1) и Тверской области (группа 2) выявлено 16 (46%) и 19 (54%) больных соответственно. Средний возраст пациентов в группе 1 — 28,6 месяца, а в группе 2 — 72,3 месяца ($p=0,1$).

Результаты и обсуждение. В группах 1 и 2 ОЛЛ диагностирован в 14 (88%) и 16 (84%), ОМЛ у 1 (6%) и 2 (11%) и ЛНКТ у 1 (6%) и 1 (5%) случае, $p=0,6$, 0,7 и 0,95 соответственно. Отсрочка диагноза в общей

группе ($n=35$) <2 недель наблюдалась в 21 (60%) случае, 2–4 недели — в 7 (20%), ≥ 4 — ≤ 8 нед. — в 4 (11%) и >8 недель — в 3 (9%) случаях. Отсрочка диагноза среди пациентов, проживающих в г. Тверь и Тверской области, <2 недель отмечена в 7 (44%) против 13 (68%) случаях, 2–4 недели — в 6 (38%) против 3 (17%), ≥ 4 — ≤ 8 нед. — в 1 (6%) против 1 (5%) и >8 недель — в 2 (12%) против 2 (10%) случаях соответственно ($p=0,37$). Не отмечено достоверного влияния удаленности места проживания от детского учреждения 3 уровня, оказывающего специализированную помощь (ГБУЗ «ДОКБ»), на время постановки диагноза. При удалении <50 км отсрочка диагноза <2 нед., 2–4 нед.,

≥ 4 — ≤ 8 нед., >8 нед. наблюдалась в 36, 36, 21 и 7% соответственно. При удалении ≥ 50 — ≤ 100 км диагноз был поставлен в период 2–4 недели в 100% случаев. Отсрочка диагноза при проживании пациентов >100 км менее 2 нед., 2–4 нед., ≥ 4 — ≤ 8 нед., >8 нед. наблюдалась в 30, 30, 20 и 20% соответственно ($p=0,78$).

Закключение. Удаленность от ДОКБ г. Твери не оказала влияние на срок постановки диагноза ОЛ у детей, что достигается проведением ежедневных конференций с лечебными учреждениями области и быстрой госпитализацией детей с подозрением на онкогематологическую патологию в профильное отделение.

Долгополов И. С.¹, Рыков М. Ю.²

ВРОЖДЕННЫЙ Т- И НК-КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ С НАРУШЕНИЕМ В ЭКСПРЕССИИ БЕТА-ИНТЕГРИНА НА НЕЙТРОФИЛАХ У ПАЦИЕНТА С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *KMT2D*: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

¹ГБУЗ Тверской области «Областная детская клиническая больница», ²ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет»

Введение. Патогенные мутации в генах *KMT2D* или *KDM6A* связаны не только с классическим проявлением синдрома Кабуки (СК), характеризующимся постнатальной недостаточностью роста, дисморфическими чертами лица, аномалиями скелета и умственной отсталостью, но и характеризуются проявлениями общего вариабельного иммунодефицита, выявляемыми не менее, чем у 50% пациентов. У лиц с СК имеется склонность к рецидивирующим инфекциям и гипогамма-глобулинемии. Для пациентов этой когорты характерно развитие различных аутоиммунных заболеваний, обусловленных нарушением контроля со стороны иммунной системы.

Цель работы. Продемонстрировать сложности диагностики причин врожденного иммунодефицита у детей и представить алгоритм диагностического поиска.

Материалы и методы. Представлено клиническое течение резистентного инфекционного синдрома у ребенка 1,5 года, с формированием гранулематозной лимфоцитарной интерстициальной болезни легких (GLILD). Длительный анамнез резистентной бактериальной инфекции, микроцефалия, аутистические черты поведения, неврологические нарушения по типу гиперкинезов, заставили заподозрить

иммунодефицит в рамках наследственного генетически обусловленного синдрома. При этом у пациента не наблюдалось гипогамма-глобулинемии, характерной для СК. Незначительно повышенный уровень иммуноглобулинов, ответ на ранее проведенную вакцинацию и поликлональный репертуар В-лимфоцитов свидетельствовал об отсутствии нарушений в гуморальном звене иммунитета.

Результаты и обсуждение. При иммунофенотипировании выявлено отсутствие популяции Т-регуляторных клеток ($CD4^+CD25^+CD127^-$) и эффекторных НК-клеток ($CD16^+CD56^+CD3^-$) в периферической крови. Значимо снижены уровни $CD4^+CD3^+$ Т-лимфоцитов и индекс $CD4^+/CD8^+$. Кроме того, на клетках гранулоцитарного ряда отсутствовала экспрессия интегрин-бета ($CD18$). При полноэкзомном секвенировании выявлена делеция в экзоне 24-го гена *KMT2D*, что позволило поставить точный клинический диагноз.

Закключение. Необходимо всегда подозревать наличие врожденного иммунодефицита у детей с рецидивирующими бактериальными инфекциями, резистентными к терапии, особенно в комбинации с проявлениями психоневрологического дефицита, энтеропатиями и аутоиммунными заболеваниями.

Долгополов И. С.¹, Субботина Н. А.², Менткевич Г. Л.², Рыков М. Ю.²

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ДЕТЕЙ

¹ГБУЗ Тверской области «Областная детская клиническая больница», ²ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет»

Введение. Современные протоколы химиотерапии обеспечивают излечение до 90% детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Тем не менее, существует риск развития рецидива заболевания после программного лечения. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из основных существующих методов лечения рецидивов ОЛЛ. Показания к ТГСК при ОЛЛ продолжают пересматриваться вплоть до настоящего времени, так как совершенствуются протоколы лечения и выделяются новые подтипы заболевания, определяющие прогноз.

Цель работы. Повышение выживаемости детей с ОЛЛ.

Материалы и методы. В отделении детской ТКМ НИИ детской онкологии и гематологии с 2001 по 2019 г. аллогенная родственная ТГСК была проведена 64 пациентам с различными онкогематологическими заболеваниями крайне неблагоприятного прогноза: 29 (45%) с ОМЛ, 15 (23%) — с ОЛЛ, 5 (8%) — с ХМЛ, 8 (13%) — с ЮММЛ, 4 (6%) — рецидивов НХЛ, 1 (2%) — рефрактерных ЛХ, 2 (3%) — МДС. Медиана возраста пациентов на момент ТГСК составила 8 (1–19) лет. Поиск доноров осуществлялся в близкородственном окружении больных (родители и сиблинги). Оценка совместимости родственных доноров производилась по антигенам А, В, Сw первого класса HLA (типирование серологическим методом, либо ПЦР низкого разрешения), и по антигенам DRB1 второго класса HLA (ПЦР низкого разрешения). Выбор производился в пользу наиболее совместимого по системе HLA родственника с учетом совместимости крови по АВО, возрастных и весовых показателей донора и реципиента.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов, получивших режим кондиционирования перед аллогенной ТГСК, отмечена гематологическая токсичность 4 степени. Органная токсичность 3–4 степени зарегистрирована у 9% пациентов. Установление стойкого донорского кроветворения после аллогенной ТГСК произошло 55 (86%) пациентов. В среднем срок восстановления лейкоцитов $>1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ составлял 11 дней, тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$ — 12 дней. У 3 (4%) пациентов с рефрактерными острыми лейкозами и панцитопенией 3–4-й степени на момент начала режима кондиционирования, гематологического восстановления не произошло. Все дети погибли в раннем посттрансплантационном периоде от инфекции и прогрессирования лейкозов. У 6 пациентов с ЮММЛ ($n=5$) /МДС ($n=1$) было зарегистрировано восстановление собственного патологического кроветворения за счет вытеснения трансплантата опухолевым клоном в сроки от 2 до 7 недель после пересадки. На фоне стандартной иммуносупрессивной профилактики частота ОРТПХ III–IV степени не превысила 15% (только случаи гапло-ТГСК). Хроническая распространенная РТПХ регистрировалась у 24% пациентов, и в половине случаев она носила тяжелое течение. Из 64 пациентов живы 22 (34%) человека, одна пациентка потеряна из-под наблюдения. Медиана времени наблюдения за выжившими пациентами составляет 56,6 (3,1–182,8) мес. От рецидивов гематологических опухолей погибли 23 (36%) пациента.

Закключение. Трансплантация ГСК остается актуальной в детской онкологии и должна применяться в рамках программной терапии, исходя из анализа показаний и противопоказаний для каждого конкретного пациента, а также наличия/отсутствия подходящего донора.

Долгушина Ю. В. Кузнецова О. С.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ ТРИПЛЕТОМ IsaPD В ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (РРММ)

FAU3 НГКБ № 29

Введение. Формирование резистентности при рецидивирующем течении множественной миеломы на фоне лечения ингибиторами протеасом и иммуномодулирующими препаратами обуславливает необходимость применения таргетной терапии с использованием моноклональных антител к CD38.

Цель работы. Оценка эффективности терапии триплетом на основе моноклонального антитела CD38 в реальной клинической практики

Материалы и методы. В феврале 2018 г. пациентке (58 лет) был установлен диагноз: Множественная миелома IgA/каппа III A (Durie, Salmon) ISS I в НИИ Онкологии Томского НИМЦ. В дебюте: массивный остеодеструктивный процесс, плазматизация костного мозга 25%, М-градиент А-каппа 15,54 г/л, В2-мигрогобулин — 2,9 г/л. В I линии «VD»/«VCD» получен ЧО в 10.2018 г. От предлагаемой ауто-ТСКК пациентка отказалась, продолжена «VCD» до 03.2019 года, прекращена из-за развития токсической полинейропатии. С марта 2019 г. проводилась терапия золедроновой кислотой. В июне 2019 диагностирована прогрессия заболевания: М-градиент 3,2 г/л. С июля 2019 г. — II линии терапии «RD». В 06.2020 года остеомиелит нижней челюсти слева, ПХТ приостановлена. Август 2020 г. левосторонняя резекция нижней челюсти. Возобновлена ПХТ «RD» с декабря 2020 г. по октябрь 2022 г. Секрция IgA-каппа 6,18 г/л, парапротеин 1,16 г/л. С октября 2022 г. прогрессии заболевания: В-симптомы, оссалгии. Уровень парапротеина увеличился — 30 г/л; плазматизация костного мозга составила 45,0%; анемия. Пациентка госпитализирована в НИИ

онкологии г.Томска. ПХТ «BP» № 2. С 10.2022 г. до конца 01.2023 г. лечение не получала. Решение консилиума: «IsaPD». Пациентка госпитализирована в гематологическое отделение НГКБ № 29 г. Новокузнецка. 31.01.2023 г. Лабораторно: СОЭ 85 мм/ч, Нв 52 г/л Л 3,3 Тр 73,0; разовая протеинурия 0,32 г/л. Общий белок 112,5 г/л. С 01.02.2023г начата терапия «IsaPD», трансфузии эр. массы до марта 2023г. С марта 2023 г. отмечена анемия I степени, купированы лейкопения — 4,5, тромбоцитопения — 1 63,0. После нескольких курсов IsaPD отмечены: нормализация протеинограммы, уменьшение уровня парапротеина до 10,0 г/л. Диагностирован ЧО. В апреле пациентка перенесла двустороннюю инфаркт-пневмонию, в связи с чем лечение РРММ было отменено. Пациентка получила курс АБ-терапии, антикоагулянты. Терапия IsaPD была возобновлена с 05.05.2023 г. В июле 2023г был отмечен рецидив болей в нижней челюсти. По данным СКТ лицевого скелета: отрицательная динамика — увеличение размеров и появление участков деструкции в правых отделах нижней челюсти. Данные обследований (08.2023): парапротеин IgA каппа — 45,0 г/л, бета-2-мигрогобулин — 4,0 г/л. В миелограмме (04.10.23): плазматические клетки: проплазматциты — 18,0% плазматциты — 52,6% (суммарно 70,6%). Диагностирована прогрессия заболевания.

Результаты и обсуждение. Принимая во внимание данный клинический опыт, агрессивное течение РРММ требует детализированного подхода и выбора терапии.

Закключение. Необходимо раннее назначение таких опций, как ТГСК и применение схем на основе моноклональных антител.

Дорофеева А. И., Шипунова И. Н., Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Чабаяева Ю. А., Михайлова Е. А.

ИЗМЕНЕНИЕ СВОЙСТВ СТРОМАЛЬНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ИЗ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДО НАЧАЛА ТЕРАПИИ

ФГБУ «НИИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Апластическая анемия (АА) характеризуется аплазией костного мозга (КМ), развивающейся в результате повреждения стволовой кроветворной клетки (СКК). Функционирование СКК происходит в тесной взаимосвязи со стромальным микроокружением КМ. *In vitro* выделяют два типа стромальных предшественников: мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (ММСК) и колониеобразующие единицы фибробластов (КОЕф). Функциональные свойства и экспрессия генов в стромальных предшественниках из КМ больных АА изменены. Однако взаимосвязь этих изменений с длительностью аплазии при АА не изучена.

Цель работы. Цель работы — охарактеризовать функциональные свойства и экспрессию генов в ММСК и КОЕф из КМ больных АА в зависимости от длительности заболевания.

Материалы и методы. Исследование включало 42 больных АА, разделенных на группы в зависимости от длительности заболевания до начала терапии: 1–6 месяцев (АА1), 7–8 месяцев (АА2), 9–43 месяца (АА3). В контрольную группу вошел 31 здоровый донор КМ (Д). После подписания информированного согласия образцы КМ больных и доноров использовали для получения ММСК и КОЕф по стандартной методике. Анализировали пролиферативные свойства ММСК и относительный уровень экспрессии генов (ОУЭ) в ММСК и КОЕф. Значимость различий определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента, статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Наиболее выраженные отличия в экспрессии генов в ММСК выявлены в группе АА3 по сравнению с остальными группами АА. ММСК АА3 характеризовались сниженным ОУЭ фактора комплемента Н (CFH), ростовых факторов (FGF2, TGFBI, TGFBI2), фактора транскрипции MYC, а также повышенным ОУЭ рецепторов ростовых факторов (FGFR1, FGFR2, PDGFRB). Изменения

ОУЭ этих генов ассоциированы с длительной аплазией КМ и указывают на нарушения пролиферативных свойств ММСК. Время удвоения популяции ММСК в этой группе повышено, а суммарная клеточная продукция — снижена, что свидетельствует о снижении пролиферативного потенциала и скорости деления этих клеток, однако различия недостоверны (таблица). При анализе экспрессии генов в КОЕф наиболее выраженные изменения по сравнению с другими группами АА выявлены в АА1. В КОЕф АА1 повышен ОУЭ ANGPT1, CFH, IL1R1, TGFBI2 и снижен ОУЭ HLA-DRA, IL-10 и SPPI. IL-10 в норме подавляет развитие иммунного ответа, а SPPI удерживает СКК в нише КМ. Нарушение экспрессии этих генов ассоциировано с наименьшей длительностью заболевания до начала лечения. В КОЕф группы больных АА с наименьшей длительностью заболевания выявлены нарушения в экспрессии генов, которые могут быть вовлечены в механизмы развития АА. Выраженные изменения ОУЭ в ММСК обнаружены в группе больных с наибольшей длительностью заболевания и могут быть следствием продолжительной аплазии КМ.

Закключение. На примере АА подтверждено взаимное влияние нормального функционирования кроветворных клеток и стромы КМ. Отсутствие полноценного кроветворения приводит к повреждению клеток стромального микроокружения. Показана взаимосвязь изменений в стромальных предшественниках с длительностью аплазии при АА.

Таблица. Пролиферативные свойства ММСК больных АА и здоровых доноров

Характеристика	Д (N=22)	АА1 (N=9)	АА2 (N=13)	АА3 (N=4)
Время удвоения популяции, дни	3,8±0,5	5,4±0,9	5,5±0,8	8,3±2,1
Суммарная клеточная продукция, ×10 ⁶ клеток	14,5±1,9	18,8±4,2	20,0±6,4	8,8±5,3

Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Шуплецова И. А., Чабаяева Ю. А.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) — редкое индолентное заболевание с рецидивирующим течением. По данным НМИЦ гематологии, группа больных с наличием морфологического фактора неблагоприятного прогноза (МФНП) — иммуногистохимического варианта с преобладанием THRLBCL-like (напоминающих В-крупноклеточную лимфому богатую Т-лимфоцитами) участков >50% от площади среза в субстрате опухоли составляет 21% и характеризуется низкой выживаемостью — 5-л ОБ-70%, БСВ-30%, а также развитием ранних рецидивов — 60% в течение 1 года наблюдения. Применение стандартной химиотерапии (R-BEACOPP-14, R-SHOP) позволяет достичь полных ремиссий лишь у 37% больных, таким образом необходима интенсификация лечения для этой категории пациентов. По данным литературы, экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками при НЛХЛП составляет не более 13%, но при THRLBCL-like морфологии она возрастает до 67%, а также возможна экспрессия PD-L1 клетками микроокружения, однако в настоящее время не описано случаев применения ингибиторов иммунных контрольных точек при лечении больных НЛХЛП.

Цель работы. Оценить эффективность программы R-BEACOPP-14 в комбинации с ниволумабом при лечении больных НЛХЛП группы неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы. В 2022–2023 гг. в НМИЦ гематологии проведено 8к R-BEACOPP-14 в комбинации с ниволумабом в дозе 40 мг четырем больным с МФНП >50% в субстрате опухоли, с последующей поддерживающей терапией ниволумабом 40 мг в течение 6 месяцев. Медиана возраста составила 38 лет. У всех пациентов отмечалась IV стадия заболевания с массивным опухолевым поражением, экстранодальным вовлечением печени, селезенки, костей, костного мозга. Предварительно всем пациентам выполнено иммуногистохимическое исследование с PD-L1.

Результаты и обсуждение. У четырех больных выявлена экспрессия PD-L1 частью опухолевых клеток, а также клетками микроокружения. У всех пациентов достигнута полная ремиссия заболевания, медиана наблюдений — 5 месяцев (1–12), 1 пациент завершил, троим продолжается поддерживающая терапия ниволумабом. Иммуноопосредованной токсичности не отмечено.

Заключение. Комбинация стандартной химиотерапии с ингибиторами иммунных контрольных точек может быть эффективной опцией, позволяющей повысить эффективность терапии больных НЛХЛП с неблагоприятным прогнозом, избежать высокодозной химиотерапии второй линии и сохранить резервы кроветворения, учитывая рецидивирующий характер течения заболевания. Необходимо дальнейшее наблюдение на большей группе больных.

Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Чабаяева Ю. А., Скидан Н. И., Мангасарова Я. К., Аль-Ради Л. С., Смирнова С. Ю., Пискунова И. С., Атрошенко Е. А., Кравченко С. К., Магомедова А. У.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДУКЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ BEACOPP-14 ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Классическая лимфома Ходжкина — самая частая лимфома, выявляемая у молодых взрослых. По результатам международных клинических исследований — одна из наиболее курательных с возможностью излечения выше 90% независимо от стадии заболевания. В РФ при лечении распространенных стадий заболевания наиболее часто используется программа BEACOPP-14 и в настоящее время отсутствуют данные о ее эффективности на крупных когортах больных.

Цель работы. Оценка эффективности терапии больных с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) по программе BEACOPP-14 (на примере опыта одного центра).

Материалы и методы. Выполнен анализ результатов терапии 680 больных кЛХ с распространенными стадиями, которым проводилась терапия в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2006 по 2020 г. Медиана возраста составила 30 л (18–71 г.), м/ж 269/411 (40/60%), ст. IIB (bulky и/или экстранодальное поражение) — у 190 (28%), ст. III — у 123 (22%), ст. IV — у 337 (50%) больных. Гистологический вариант: нодулярный склероз NS I — у 342 (50%), NS II — у 279 (41%), смешанно-клеточный — у 45 (7%), лимфоидное истощение — у 5 (1%), богатый лимфоцитами — у 5 (1%) больных. Массивное опухолевое поражение выявлено у 210 (31%), экстранодальное поражение — у 361 (53%), В-симптомы — у 379 (56%) пациентов. 6 BEACOPP-14 курсов проведено 70% больных (IIB, III без bulky и без значимой динамики по КТ после 4 и 6 курса), 8 курсов проведено 30% больных (IIB, III, IV с bulky). Консолидирующая лучевая терапия в дозе 30 Гр проводилась на остаточные образования более 2 см (выполнена 53% пациентов).

Результаты и обсуждение. Полная ремиссия достигнута у 668 (98%) больных, частичная ремиссия — у 8 (1%), прогрессирование — у 4 (1%) больных. Рецидивы отмечены у 35 (5%) пациентов, из них — 26 (4%) — ранние, 9 (1%) — поздние. Вторичные опухоли

отмечены у 9 (1%) больных, летальность — 16 (2%). Общая 10-л выживаемость составила 98%, безрецидивная — 93%, бессобытийная — 91% при медиане наблюдения 65 мес. Не отмечено значимых различий в выживаемости в зависимости от числа курсов и проведения лучевой терапии. Статистически значимыми факторами неблагоприятного прогноза явились IV ст. заболевания, наличие экстранодального поражения и NS II гистологический вариант опухоли.

Заключение. Высокая эффективность режима BEACOPP-14 при лечении самой неблагоприятной группы больных с распространенными стадиями при низкой частоте развития вторичных

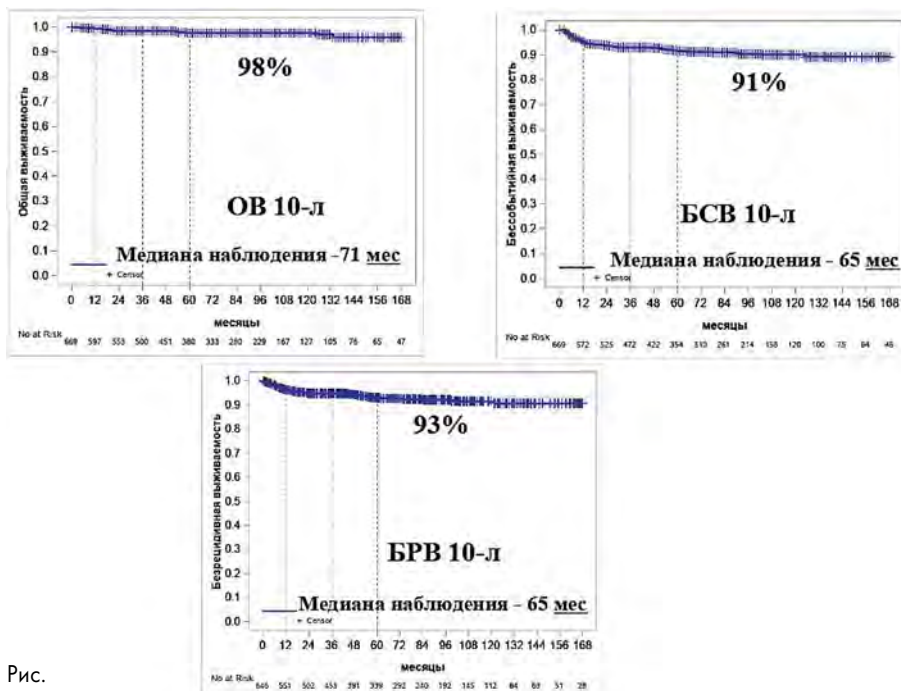


Рис.

опухолей, позволяет рассматривать вопрос о возможности дальнейшей деэскалации лечения — уменьшении числа курсов химиотерапии и воз-

можности отказа от консолидирующей лучевой терапии у большинства больных при применении ПЭТ-адаптированного подхода.

Дробинина А. П., Грачев А. Е., Рыжко В. В., Грибанова Е. О.

МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ (MGCS) С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. MGCS — гетерогенная группа доброкачественных моноклональных гаммапатий. Одним из органов-мишеней может являться кожа (MGSS). Диагностика зачастую вызывает значительные трудности из-за разнообразия клинических проявлений и сложности дифференцировки с другими заболеваниями. Своевременное установление диагноза позволяет увеличить эффективность терапии, избежать накопления лекарственной токсичности и жизнеугрожающих осложнений.

Цель работы. Демонстрация клинического случая лечения MGSS.

Материалы и методы. Пациентка Б., 44 лет, в августе 2020 г., после перенесенной ОРВИ, отметила покраснение кожи носа. Наблюдались дерматологами с диагнозом розацеа, проводилась местная терапия глюкокортикостероидами. Вскоре присоединились гиперпигментация кожи голеней, кистей, бугристость за счёт множественных папул, выпадение пушковых волос, угнетение мимики (маскообразное лицо), в подглазничной области единичные плоские ксантомы. В марте 2021 г. проведена биопсия кожи. Сосочковый и ретикулярный слои дермы фиброзированы, дезорганизованные коллагеновые волокна с отложением муцина, периваскулярная смешанно-клеточная инфильтрация. Установлен диагноз склеромикседемы. При обследовании ревматологом диагностировано вовлечение в патологический процесс до 70% кожи. При иммунохимическом исследовании выявлена моноклональная секреция парапротеина G-лямбда — 5,3 г/л. С мая 2021 г. проводилась последовательная терапия метилпреднизолоном, препаратом поливалентного иммуноглобулина, метотрексатом, ритуксимабом, без эффекта. Лечение тоцилизумабом переносила плохо. В феврале 2023 г. впервые обратилась к гематологу в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, при дообследовании секреция парапротеина G-лямбда составляла 5,5 г/л, в костном мозге выявлено 2,4% плазматических клеток, 0,78% из которых были с aberrантным иммунофенотипом. По результатам МРТ всего тела данных за специфические мягкотканые образования, остеодеструктивные изменения не получено. Выявлены признаки ангиопатии сетчатки. Эндокринной патологии нет. Был установлен диагноз MGCS с поражением кожи. С марта по октябрь 2023 г. проведено 6 курсов по программе VRCD (бортезомиб, леналидомид, циклофосфамид, дексаметазон) с мобилизацией аутологичных стволовых клеток после 4 курса на схеме VD-PACE.

Результаты и обсуждение. В результате лечения достигнут клинический ответ. Уменьшилось патологическое уплотнение кожи, регрессировала большая часть папулезных высыпаний, восстановился рост волос, увеличилась подвижность суставов кистей, расширилась мимика. Секреция парапротеина G-лямбда снизилась до 2,3 г/л, популяция плазматических клеток составила 0,8%, МОБ 0,045%. На данный момент пациентка ожидает выполнения трансплантации аутологических стволовых клеток.

Заключение. Выраженность клинических проявлений MGCS не всегда коррелирует с уровнем секреции парапротеина и процентом выявленных aberrантных клеток. Наш опыт подтверждает трудность своевременной диагностики MGSS, обращает внимание на необходимость разработки эффективных методов лечения таких пациентов.



Рис.

Дрокова Д. Г., Попова Н. Н., Рыбкина Е. Б., Лавришинец К. А., Захарько Е. И., Ускова О. С., Петрова Н. А., Соболева Н. П., Марьяна С. А., Дроков М. Ю., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Двирнык В. Н., Паровичникова Е. Н.

ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Восстановление В-клеточного иммунитета у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) занимает несколько лет, что сопряжено с рисками инфекционных осложнений.

Цель работы. Проанализировать субпопуляции В-лимфоцитов (Влф) и концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (Ig) у пациентов после алло-ТГСК на +30, +90, +180, +365 дни.

Материалы и методы. В исследование включены 53 пациента с гемобластомами после алло-ТГСК с июня 2021 по январь 2023 г. Медиана возраста 38 (18–64) лет. У всех пациентов констатировано приживление трансплантата. Группа контроля включала 50 доноров, медиана возраста 34,5 (21–54) года. Многоцветной проточной цитометрией исследованы субпопуляции Влф: Транзиторные, CD21low, Наивные, Непереклученные, Переклученные, Атипичные

Влф памяти, Плазмобласты, IgA, IgG Влф. С целью количественного определения сывороточных Ig проводили иммунохимическое (ИХ) исследование методом нефелометрии.

Результаты и обсуждение. Сравнение показателей пациентов и доноров представлены в таблице. На +30, +90 и +180 дни определялось сниженное число Влф. Оценка же пула Влф на +365 день показала нормальный уровень общего количества Влф, сопоставимый с уровнем Влф у доноров. Среди субпопуляций Влф на +90 день и далее наблюдалось повышение числа Транзиторных Влф. CD21low Влф снижены на +90 и на +180 дни и восстановились количественно на +365 день. Среди общего числа Влф популяция Наивных Влф оказалась преобладающей, была снижена на +90 день, но при дальнейшем наблюдении на +180, +365 дни уровень соответствовал норме. Отмечалось снижение Влф памяти на всех этапах. Плазмобласты оставались пониженными у пациентов на +90 и достигли нормы на +180 день. Исследование IgA и IgG Влф показало сниженные уровни IgA Влф памяти на +90, +180 дни с нормализацией на +360 день. Значимых различий по уровню IgG Влф памяти не наблюдалось. При ИХ исследовании сывороточных IgA, IgM, IgG, отмечалось снижение концентрации IgG и IgA только на +90 день. В других контрольных точках отклонений не выявлено.

Заключение. Для более точной оценки динамики восстановления В-клеточного звена иммунитета у пациентов после алло-ТГСК требуется дальнейшее наблюдение и развитие методов оценки гуморально-го иммунитета у данной группы пациентов.

Таблица. Значения параметров пациентов после алло-ТГСК и доноров

Пациенты	+30, N=53	+90, N=44	+180, N=43	+365, N=33	Доноры, N=50
Общее количество Влф, Медиана (интервал)	0 (0-0)	67 (9-107)	109 (54-209)	204 (88-345)	206 (137-256)
Транзиторные Влф, Медиана (интервал)	0 (0-0)	8 (3-15)	10 (4-22)	9 (3-19)	5 (2-7)
CD21low Влф, Медиана (интервал)	0 (0-0)	1 (0-3)	5 (2-15)	10 (7-22)	9 (6-11)
Наивные Влф, Медиана (интервал)	0 (0-0)	58 (9-98)	93 (34-186)	143 (40-271)	109 (73-146)
Непереключенные Влф памяти, Медиана (интервал)	0 (0-0)	3 (1-6)	4 (2-8)	9 (5-19)	36 (22-57)
Переключенные Влф памяти, Медиана (интервал)	0 (0-0)	1 (0-3)	5 (2-8)	11 (6-19)	39 (25-57)
Атипичные Влф памяти, Медиана (интервал)	0,0 (0,0-0,1)	0,7 (0,2-1,4)	5,4 (1,4-8,6)	5,4 (2,5-12,5)	6 (3-8)
Плазмобласты, Медиана (интервал)	0,0 (0,0-0,0)	0,6 (0,1-2,1)	4,2 (1,0-8,6)	2,3 (1,3-4,2)	3 (2-4)
IgA Влф, Медиана (интервал)	0,00 (0,00-0,01)	0,09 (0,02-0,55)	0,56 (0,20-1,27)	1,25 (0,42-2,69)	1,0 (0,5-1,5)
IgG Влф, Медиана (интервал)	0,00 (0,00-0,01)	0,25 (0,06-0,82)	0,45 (0,15-0,84)	0,30 (0,18-0,62)	0,7 (0,3-1,2)
					ИХ, норма МЕ/мл
IgG в сыворотке, Медиана (интервал)	103 (77-137)	82 (64-122)	102 (68-144)	118 (89-155)	95-235
IgA в сыворотке, Медиана (интервал)	78 (38-128)	53 (20-138)	60 (33-120)	55 (40-97)	55-250
IgM в сыворотке, Медиана (интервал)	65 (30-117)	61 (36-96)	107 (59-165)	110 (71-144)	60-405

Дубова О. Е., Рисинская Н. В., Васильева В. А., Дубняк Д. С., Никулина Е. Е., Юшкова А. А., Кузьмина Л. А., Судариков А. Б.

ДОНОРСКИЙ ХИМЕРИЗМ В КЛЕТКАХ КРОВИ И В СВОБОДНО ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ДНК ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Свободно циркулирующая ДНК (сцДНК) попадает в плазму крови из разных клеток организма в результате некроза, апоптоза и активной секреции. Поэтому у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в сцДНК обязательно присутствуют фрагменты ДНК самого пациента даже при полном донорском химеризме в периферической крови (ПК) и костном мозге (КМ). Мы предположили, что доли сцДНК пациента в ремиссии и при рецидиве или отторжении трансплантата будут различаться, и определение химеризма в сцДНК поможет в раннем выявлении неблагоприятных событий.

Цель работы. Оценка показателей донорского химеризма в сцДНК и мононуклеарах ПК и КМ у пациентов после алло-ТГСК; сравнение полученных результатов с клинической картиной.

Материалы и методы. Исследованы образцы ДНК из ПК и КМ, и сцДНК плазмы от 27 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК в НМИЦ гематологии за период с 01.01.2013 по 01.11.2023. В проект включены пациенты с онкогематологическими заболеваниями (90% острые лейкозы). Медиана возраста составила 36,5 лет

(19–65), 15 женщин (55%), 12 мужчин (45%). Плазму крови получали из цельной крови, сцДНК из плазмы выделяли при помощи коммерческого набора QIAamp DNA Circulating Nucleic Acid Kit (Quagen, Германия). Для определения химеризма в ПК использовали ДНК из осадка клеток крови, полученного при отделении плазмы центрифугированием. Образцы костного мозга у большинства пациентов отбирали непосредственно после забора крови. STR-профили ДНК исследовали методом ПЦР (набор COrDIS Plus (ООО «Гордиз», Россия)), химеризм анализировали в программном обеспечении GeneMapper v.4 (Applied Biosystems, США).

Результаты и обсуждение. Было показано, что при полном донорском химеризме в ПК и КМ доля донора в сцДНК у пациентов, находящихся в длительной ремиссии (более трех лет), определяется в пределах 75–95% (рис. 1). Снижение доли донора в сцДНК ниже 70% соотносится с неблагоприятными клиническими событиями (табл.). Пациенты № 1–6 при полном донорском химеризме в ПК и КМ (более 95% донора в ПК) имели химеризм в сцДНК от 14 до 70% донора (медиана 45%) (рис.1). У пациентов № 1–3 был констатирован рецидив заболевания, в том числе экстрамедуллярный. У пациентов № 4, 5 было констатировано отторжение трансплантата через три-четыре недели после проведения анализа. Отдельно нами проанализирован случай развития миелодиспластического синдрома (МДС) у пациентки № 7: доля донорской сцДНК составила 83%, что характерно для пациентов в длительной ремиссии, доля донора в ПК и КМ была 100%, однако определялась популяция бластных клеток в КМ 8–10%. Анализ химеризма в селектированной популяции опухолевых клеток выявил 100% донорский химеризм и подтвердил донорское происхождение МДС.

Заключение. Доля донорской сцДНК в плазме ниже 70% связана с развитием неблагоприятных событий: отторжением трансплантата или рецидивом. Однако для оценки прогностической значимости химеризма в сцДНК требуется исследование на расширенной выборке пациентов.

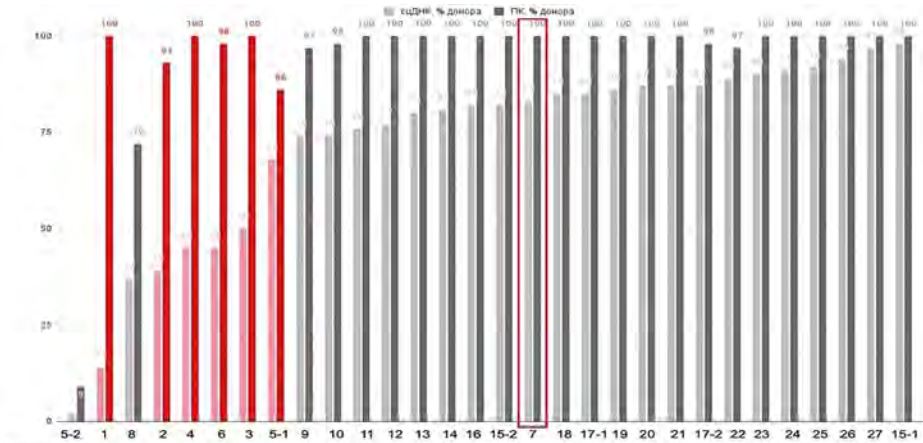


Рисунок 1. Диаграмма распределения доли донорской ДНК в сцДНК и ПК в когорте пациентов после алло-ТГСК. Ось X – номера пациентов, ось Y – % донорского химеризма, яркие столбцы – химеризм в ПК, бледные столбцы – химеризм в парных ПК образцах сцДНК; красные столбцы – сниженный уровень донорской сцДНК связан с неблагоприятными событиями, серые столбцы – ремиссия, полный донорский химеризм, пациент 7 – МДС, развившийся из клеток донора.

Таблица. Клинические характеристики и значения химеризма (% донора) в сцДНК, ПК и КМ у пациентов группы с выявленными неблагоприятными событиями

Номер пациента	Пол, Возраст	Диагноз	Срок после алло-ТГСК, дни	Химеризм, % донора в сцДНК	Химеризм, % донора в ПК	Химеризм, % донора в КМ	Выявленные особенности на момент исследования
1	ж, 62	ОМЛ	548	14	100	98	Экстрамедуллярный рецидив заболевания
2	ж, 47	ОМЛ	166	39	93	95	Рецидив заболевания
3	м, 19	ОМЛ	218	50	100	100	Экстрамедуллярный рецидив заболевания
4	ж, 28	ОМЛ	100	45	100	100	Отторжение трансплантата через 3 недели после проведения анализа

Номер пациента	Пол, Возраст	Диагноз	Срок после алло-ТГСК, дни	Химеризм, % донора в сцДНК	Химеризм, % донора в ПК	Химеризм, % донора в КМ	Выявленные особенности на момент исследования
5	м, 28	ОМЛ	117	68	86	93	Отторжение трансплантата через 1 месяц после проведения анализа
6	м, 23	ХМЛ	62	45	98	99	Персистенция смешанного кроветворения, в дальнейшем после трансфузии донорских лимфоцитов восстановление полного донорского кроветворения
7*	ж, 51	ОЛЛ	1126	83	100	100	МДС трансплантата

Дзячук Е. Е.¹, Агеева Т. А.², Нечунаева И. Н.³

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ПОСТРАДИАЦИОННОЙ АНГИОСАРКОМЫ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

¹АНО РЦ ВМТ, ²ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ³Новосибирский городской гематологический центр

Введение. Пострадиационная ангиосаркома — редкий подтип вторичной ангиосаркомы, которая возникает в ранее облученных тканях. Частота заболевания среди пациентов, получивших лучевую терапию, составляет 0,03–0,14%. Возникает опухоль в среднем через 6–7 лет после проведенного лечения. Большинство описанных в литературе случаев демонстрируют возникновение опухоли у пациентов после терапии рака молочной железы и характеризуется поражением кожи, реже ткани молочной железы. Встречаются сообщения о поражении опухолью висцеральных органов и перикарда. Причина возникновения постлучевой ангиосаркомы связана с необратимым повреждением ДНК с широким спектром генетических аномалий, возникающим в результате облучения. Практически во всех случаях выявляется амплификация гена MYC (8q24). Опухоль имеет неблагоприятный прогноз — более половины пациентов погибают в течение года после постановки диагноза. В доступной литературе подобные сообщения встречаются крайне редко, поэтому представляют интерес для накопления и систематизации данных.

Цель работы. Представление редкого случая пострадиационной ангиосаркомы после лечения Т-клеточной лимфомы.

Материалы и методы. Материалы истории болезни, архивный и настоящий гистологический материал. Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

Результаты и обсуждение. Пациентке А., 1968 г. р. в 2005 г. была диагностирована периферическая Т-клеточная плеоморфная (неспецифицированная) лимфома с поражением средостения, шейных и забрюшинных лимфатических узлов. В течение 2006–2007 гг.

пациентка получила 6 курсов ПХТ (СНОЕР) и 4 курса высокодозной химиотерапии (ESHAP). Достигнута частичная ремиссия, проведена аутотрансплантация костного мозга. В июле 2007 г. — I рецидив (рост опухоли в средостении). Проведено 4 курса ПХТ и курс ТГТ на область лимфоузлов средостения, после чего возникли осложнения (постлучевой пневмонит, гидроперикард, фиброз). В 2009 году — II рецидив, проведено 8 курсов ПХТ+ курс ТГТ, вновь возник пневмонит. Далее пациентка получала поддерживающую терапию Винбластином. С 2011 г. — отсутствие прогрессии опухолевого процесса, пациентка находилась под наблюдением гематологов, онкологов, пульмонологов. В 2021 году возникли жалобы на слабость, одышку при физической нагрузке, резкое похудание. При обследовании обнаружено многокамерное образование слева в грудной полости, увеличенные лимфоузлы шеи. Выполнена биопсия шейного лимфатического узла, гистологически — «злокачественная опухоль солидно-папиллярного строения». При проведении ИГХ-исследования на опухолевых клетках получены положительные реакции с антителами к виментину, CD34 и CD31, ERG и Podoplanin при отрицательных иных маркерах, на основании чего была диагностирована ангиосаркома.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует возникновение пострадиационной ангиосаркомы с поражением плевральной полости и метастазами в лимфоузлы шеи у пациентки, получившей многокурсовую ПХТ и лучевую терапию по поводу лимфопролиферативного заболевания, с осложнениями в виде пневмонита, гидроперикарда и фиброза. Данное наблюдение является крайне редким, при обзоре литературы аналогов не встречено.

Егорова Е. К., Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Гилязитдинова Е. А., Ковригина А. М.

ЛОКАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,

Введение. Локальная болезнь Кастлемана (ЛБК) — наиболее часто встречающийся вариант БК, характеризующийся вовлечением одного или группы лимфатических узлов одной анатомической зоны, протекающий в большинстве случаев бессимптомно, излечивающийся путем радикального хирургического удаления и имеющий благоприятный прогноз.

Цель работы. Определить частоту встречаемости, клинические проявления, результаты лечения при наблюдении за данной группой пациентов более 15 лет.

Материалы и методы. С 2005 г. по настоящее время в исследование включено 176 пациентов с БК, из них группа с ЛБК составила 141 (72,37%) случай. Медиана возраста заболевших 35,6 года с диапазоном от 4 до 74 лет, большинство женщины — 95 (67,4%) случаев, соотношение м:ж — 0,5:1. Частота встречаемости В-симптомов в общей группе с ЛБК составила 21 (14,9%) случай.

Результаты и обсуждение. Распределение пациентов по полу достоверно различалось при гиалиноваскулярном морфологическом варианте (ГВВ) и составило в группе женщин 76 (53,9%) случаев против 29 (20,6%) у мужчин. При смешанном (СВ) и плазмноклеточном

(ПКВ) вариантах различий не получено. Средний возраст заболевших в зависимости от морфологического варианта варьировал от 35 лет при ГВВ до 42 при ПКВ. По локализации пациенты были поделены на 5 групп с поражением периферических, забрюшинных, абдоминальных, лимфоузлов средостения и малого таза. Спектр вовлеченных в процесс лимфоузлов у мужчин и женщин различался. У женщин чаще поражались лимфоузлы малого таза — 12 (8,5%) случаев против 2 (1,4%) у мужчин, абдоминальные — в 7 (5%) случаях против 2 (1,4%) и периферические лимфоузлы — в 31 (22%) против 12 (8,5%). Увеличение лимфоузлов более 10 см встречалось значительно реже — в 9 (6,4%) случаях, чем в группах до 5 см (63/44,7%) и 5–10 см (69/48,9%), и не зависело от морфологического варианта и пола. У 63 (44,7%) пациентов с ЛБК, чаще при ГВВ — 46 (73%) случаев, до установления диагноза выявлялись аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, вирусные и инфекционные процессы (табл.). Так, во всех 14 (9,9%) случаях поражения лимфоузлов малого таза как у мужчин, так и у женщин имелись хронические воспалительные или доброкачественные заболевания органов малого таза. Радикальное удаление, как основной метод лечения, было применено

в 110 (78%) случаях. Получена достоверная разница в возможности проведения радикального удаления у пациентов с ГВВ — 89 (85%) случаев против 8 (57%) при ПКВ и 13 (61%) при СВ и достоверная разница в возможности радикального удаления в группах с размерами до 5 см и 5–10 см, чем в группе 10 и более см, в 50 (80%) случаях против 6 (67%). В 13 (42%) из 31 (22%) случая частичного удаления лимфоузла зафиксирован рецидив заболевания, потребовавший или повторного удаления или терапевтического воздействия

Таблица. Распространение имеющихся у пациентов с локальной БК до установления диагноза заболеваний в зависимости от пола и морфологического варианта

Заболевания до установления диагноза локальной БК	ГВВ		СВ		ПКВ		Итого
	м	ж	м	ж	м	ж	
Аутоиммунные заболевания	1 неспецифический язвенный колит 2 псориаз	1 ревматизм		1 системная красная волчанка		1 иммунная тромбоцитопения	6
Аллергические заболевания	1 бронхиальная астма (БА)	1 нейродермит, 1 поллиноз+ дерматит 1 БА			1 БА		5
Врожденная патология	1 Болезнь Шарко-Мари-Тутта	1 иктиоз 2 открытый аортальный проток					4
Хронические заболевания дыхательных путей		1 хр. фарингит 1 хр. тонзиллит 1 хр. гайморит 1 ХОБЛ		1 хр. тонзиллит			5
Хронические заболевания ЖКТ	1 хр. панкреатит					1 хр. панкреатит	2
Хронические заболевания органов малого таза	1 хр. простатит	1 поликистоз яичников 2 кисты яичника 2 дисфункция яичников 1 эрозия шейки матки 1 эндометриоз		1 гиперплазия эндометрия 1 полип эндометрия			10
Вирусные заболевания	1 гепатит С 1 вирусный менингит	1 гепатит С 1 гепатит А, 3 герпес				1 гепатит С	8
Инфекционные заболевания		2 сифилис	1 туберкулез				3
Неврологические заболевания			1 эписиндром				1
Опухолевые заболевания	1 тимома 1 рак языка 1 базалиома	1 аденокарцинома надпочечника 1 рак матки	1 опухоль поджелудочная железа	1 базалиома 1 рак шейки матки			8
Доброкачественные новообразования		4 миомы матки 1 фиброаденома МЖ 1 менингиома 1 хондрома		1 Миома матки 2 полип эндометрия	1 полипоз толстого кишечника		11
Итого	12	34	3	9	2	3	63
Всего в группе	29	76	7	7	10	12	141

Елхова С. С., Филатова Л. В., Зюзгин И. С., Волчёнков С. А., Семиглазова Т. Ю.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ МОБИЛИЗАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ КРОВЬ ЦИТАРАБИНОМ В СРЕДНИХ ДОЗАХ + Г-КСФ С КОМБИНАЦИЕЙ ПЛЕРИКСАФОР + Г-КСФ У ПАЦИЕНТОВ С ФАКТОРАМИ РИСКА НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНОЙ МОБИЛИЗАЦИИ

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

Введение. Неэффективность мобилизации CD34⁺ клеток достигает 70% у пациентов с факторами риска неудовлетворительного сбора периферических стволовых клеток крови (ПСКК). Мобилизация ПСКК средними дозами цитарабина демонстрирует высокие показатели сбора CD34⁺ клеток у пациентов с множественной миеломой и неходжкинскими лимфомами, в том числе и у пациентов с факторами риска.

Цель работы. Целью данной работы является сравнение эффективности и токсичности мобилизации ПСКК средними дозами цитарабина + Г-КСФ с мобилизацией комбинацией Г-КСФ и плериксафора.

Материалы и методы. Ретроспективно были проанализированы данные мобилизации CD34⁺ клеток в периферическую кровь 68 пациентов с диагнозами множественная миелома, неходжкинская лимфома и лимфома Ходжкина. Все пациенты входили в группу риска неудовлетворительной мобилизации, предложенную Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo в 2012 г. Цитарабин в виде 2-часовой инфузии вводился в дозе 400 мг/м² с интервалом 12 часов в День 1 и День 2. Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг с Дня 5 и до завершения сбора стволовых клеток. При мобилизации на стабильном кроветворении Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг вводился с Дня 1 и до завершения сбора, плериксафор 0,24 мг/кг — в День 5. Аферез инициировался при достижении хотя бы 10 CD34⁺ клеток/мл в периферической крови. Целевым показателем сбора для проведения одной аутологичной трансплантации костного мозга считалось 2 млн/кг CD34⁺ клеток.

(цитостатическая или лучевая терапия). Умерло 3 пациента, один вследствие развития саркомы из фолликулярных дендритных клеток, 2 — от сопутствующей патологии.

Заключение. Локальная БК чаще встречается у женщин молодого возраста, развивается на фоне хронических воспалительных, аутоиммунных и ряда иных заболеваний, излечивается путем радикального удаления, которое достоверно лучше выполняется при размере пораженных лимфоузлов до 10 см и ГВВ морфологическом варианте.

Результаты и обсуждение. Медиана количества собранных CD34⁺ клеток оказалась выше в группе цитарабина в сравнении с комбинацией плериксафора + Г-КСФ: 9х10⁶/кг (межквартильный интервал 4,1–18,0 млн/кг) и 2,5 млн/кг (межквартильный интервал 1,4–4,0 млн/кг), *p*<0,0001. Количество циркулирующих CD34⁺ клеток также было выше в группе цитарабина: 116 клеток/мл (межквартильный интервал 47 — 192 клеток/мл) против 22 клеток/мл (межквартильный интервал 14–33 клеток/мл) в группе комбинации плериксафора с Г-КСФ, *p*<0,0001 (таблица). Самым частым осложнением при мобилизации цитарабином были тромбоцитопения 3–4 степени (24%) и агранулоцитоз (24%).

Заключение. У пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации эффективность мобилизации цитарабином + Г-КСФ выше в сравнении с комбинацией плериксафор + Г-КСФ. Применение цитарабина как мобилизационного курса может стать «режимом спасения».

Таблица. Эффективность мобилизации

	Средние дозы цитарабина + Г-КСФ	Плериксафор + Г-КСФ	P-значимость
Количество CD34 ⁺ клеток в периферической крови в день сбора, /мл, медиана (межквартильный интервал)	116 (47–192)	22 (14–33)	<0,001
Количество CD34 ⁺ клеток в лейкоконцентрате, x10 ⁶ /кг, медиана (межквартильный интервал)	9 (4,1–18,0)	2,5 (1,4–4,0)	<0,001
≥2 млн/кг CD34 ⁺ клеток в лейкоконцентрате	97%	63%	<0,0001
≥5 млн/кг CD34 ⁺ клеток в лейкоконцентрате	31%	6%	<0,0001

Емелина Е. И., Паэгле Д. А., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г.

СИСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ БЕЗ КЛИНИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАВШЕЙ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Введение. Способность антрациклиновых антибиотиков (АА) воздействовать на систолическую функцию левого желудочка сердца известна, однако отдаленные последствия у пациентов, не имеющих клинических явлений кардиотоксичности, изучены недостаточно.

Цель работы. Оценить фракцию выброса левого желудочка сердца (ФВлж) у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, не имеющих клинических явлений кардиотоксичности, в отдаленном периоде после химиотерапии, включавшей АА.

Материалы и методы. Обследованы 136 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, без клинических явлений кардиотоксичности, получавших химиотерапию с АА. ФВлж измерялась при эхокардиографии (эхоКГ) в различные периоды: до противоопухолевого лечения, сразу после его окончания, через 9–12 мес после химиотерапии и в отдаленном периоде ремиссии от 2 до 22 года, медиана 3,25 (2,0–8,5) года. ЭхоКГ была проведена перед химиотерапией 60 пациентам, у 58 больных через 1–2 мес после окончания противоопухолевого лечения, 58 больным через 9–12 мес после химиотерапии, 39 пациентов обследованы в отдаленном периоде.

Результаты и обсуждение. Для всех включенных в исследование больных проведено поперечное исследование — ФВлж пациентов в различных периодах сравнивались, как независимые величины: 67,0 (62,9–73,1)% перед лечением; 65,3 (60,7–69,7)% через 1–2 мес после химиотерапии; 66,7 (60,4–71,9)% через 9–12 мес после химиотерапии; 58,2 (53,3 – 64,3)% в отдаленном периоде после противоопухолевого лечения; $p=0,0001$. В отдаленном периоде появляются

больные с ФВлж менее 55% (30,8%, $n=13$). При сравнении значений ФВлж пациентов, получавших АА с группой из 44 больных с ХЛЛ, которые не получали АА, в отдаленном периоде величина исследуемого показателя была статистически значимо ниже у больных в ремиссии после применения АА: 58,2 (53,3 – 64,3)% ($n=39$) против 67,4 (62,3–75,2)% ($n=44$), $p<0,0001$. ФВлж пациентов в ремиссии не коррелировала ни с их возрастом, ни с длительностью периода наблюдения. У 15 больных проведено продольное исследование: ФВлж исследована нами до химиотерапии, через 1 мес после лечения, далее через 9–12 мес после химиотерапии и в отдаленном периоде через 2–22 года после противоопухолевого лечения. ФВлж после химиотерапии снижается в пределах нормальных значений с 65,5 до (58,0–75,0)% до 60,6 (49,9–67,9)%, $p=0,064$; у 26,7% больных ФВлж снижается менее 55%. Далее через 9–12 месяцев ФВлж возвращается близко к исходному значению — 66,6 (63,3–69,3)%. В отдаленном периоде по сравнению с исходным уровнем вновь снижается медиана этого показателя близко к нижней границе — 61,0 (52,7–65,9)%, $p=0,023$ за счет появления у 33,3% больных ФВлж менее 55%.

Заключение. У трети пациентов, без клинических явлений кардиотоксичности, прослеженных в отдаленном периоде после химиотерапии с включением АА, происходит снижение ФВлж менее 55%. Для своевременной диагностики снижения систолической функции левого желудочка с развитием сердечной недостаточности больным после окончания химиотерапии, включающей АА должна регулярно проводиться эхоКГ 1 раз в год.

Ерошенков Д. Ю., Алешина О. А., Васильева А. Н., Терехова Е. О., Боголюбова А. В., Сердюк Я. В., Шитиков С. А., Теляшов М. А., Иванова Н. О., Ненашева Т. А., Налбандян С. А., Галстян Г. М., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

CAR-T-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНОМ РЕЦИДИВЕ Rh-ПОЗИТИВНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА ПОСЛЕ ИММУНОТЕРАПИИ БЛИНАТУМОМАБОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. CAR-T-клеточная терапия является эффективным методом достижения ремиссии при рефрактерном/рецидивирующем течении В-клеточных острых лимфобластных лейкозах (В-ОЛЛ). Назначение биспецифического анти-CD3/анти-CD19 моноклонального антитела блинатумомаба при В-ОЛЛ до терапии CAR-T является спорным.

Цель работы. Продемонстрировать опыт применения анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии у пациента с 5-м экстрамедуллярным рецидивом Rh+В-ОЛЛ после предшествующей иммунотерапии блинатумомабом.

Материалы и методы. Пациенту К. в возрасте 28 лет диагноз Rh+В-ОЛЛ (p210) был установлен в 2014 году. В 1-й линии терапия по протоколу ОЛЛ-2009+иматиниб. После достижения молекулярной ремиссии была выполнена алло-ТГСК от неродственного полностью совместимого донора. На +2 месяц после алло-ТГСК подтвержден 1-й молекулярный рецидив, была произведена смена иматиниба на дазатиниб. В январе 2016 года была прервана терапия дазатинибом. В ноябре 2016 года констатирован 2-й молекулярный рецидив заболевания, возобновлена терапия дазатинибом. В июле 2017 года констатирован 3-й развернутый рецидив с поражением левого яичка. При обследовании на момент констатации рецидива была обнаружена мутация T315I/944. Была начата терапия понатинибом. В июле 2017 года развился 4й экстрамедуллярный рецидив с поражением кожи головы и грудной клетки, желудка. Была начата терапия блинатумомабом. После 2-го курса развился невирусный цирроз печени, был подтвержден гистологически. После 3-го курса на фоне молекулярной ремиссии заболевания отмечалось повторное появление мягкотканых

образований на коже волосистой части головы. В биоптате кожи подтверждена опухолевая инфильтрация CD19⁺ клетками. Учитывая прогрессию заболевания на фоне терапии понатинибом к терапии был добавлен асциминиб. Однако через месяц терапии клинический эффект не получен. Единственным возможным дальнейшим вариантом лечения было проведение анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии.

Результаты и обсуждение. По данным исследований до лимфодеплеции: бласты -0,4%, BCR/ABL (P210) -0,018%. По данным ПЭТ/КТ картина очагов патологической метаболической активности в конгломерате забрюшинных лимфатических узлов, в единичных очагах поражения брюшины и кожи головы без очаговой гиперфиксации РФП. ФГДС: эндоскопически, гистологически, молекулярно-генетически подтверждено поражение желудка. Субпопуляционный состав лимфоцитов: отсутствие CD19⁺ В-клеток крови. Лимфодеплеция проводилась в режиме Flu+Cph. ИТК были отменены за 1 день до начала лимфодеплеции. В 0 день было введено $0,5 \times 10^6$. В +1 день $1,5 \times 10^6$. На 7-й день развился СВЦ Grade I (ИЛ-6 — 1026 пг/мл, t — 39,5С, АД — норма, ДН — 0). В КМ на +28 день: бласты — 1%, p210 — 0%. ПЭТ/КТ: полный метаболический ответ, Deauville-3. В КМ на +60 день: бластные клетки 0%, p210 — 0%. ФГДС: данных за поражения желудка не выявлено. Таким образом, сохраняется молекулярная ремиссия с полным метаболическим ответом по данным ПЭТ/КТ.

Заключение. Несмотря на данные о снижении эффективности анти-CD19 CAR-T терапии после анти-CD19 иммунотерапии, наш случай с CD19⁺ экстрамедуллярным рецидивом после терапии блинатумомабом показал эффективность в течение 2-х месяцев.

Жоголев Д. К., Бондаренко С. Н., Смирнова А. Г., Власова Ю. Ю., Аюбова Б. И., Чернышова Д. А., Пастухов Н. К., Эстрина М. А.,
Алянский А. Л., Иванова Н. Е., Бабенко Е. В., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Морозова Е. В., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРВОЙ РЕМИССИИ ОСТРОГО
МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФOSФАМИДА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) остаётся самым частым показанием для выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Применение пост-трансплантационного циклофосфамида (ПТЦф) в профилактике реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) позволило улучшить результаты алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) у пациентов с ОМЛ. При этом появляется всё больше данных об эффективности ПТЦф и при трансплантациях от других типов доноров.

Цель работы. Проанализировать исходы алло-ТГСК в первой ремиссии (ПР1) ОМЛ с применением ПТЦф.

Материалы и методы. В данное ретро- и проспективное исследование были включены пациенты старше 18 лет с ОМЛ в ПР1, получившие алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой с режимами

профилактики РТПХ на основе ПТЦф с 2013 по 2022 год. Трёхлетняя общая, безрецидивная и выживаемость без рецидива и РТПХ (ОВ, БРВ, БРРВ) проанализированы с использованием метода Каплана — Мейера и лог-ранк теста. Приживление трансплантата, частота рецидивов (ЧР), безрецидивная летальность (БРЛ), острая и хроническая РТПХ оценивались с использованием функций кумулятивной частоты для конкурирующих событий. Многофакторный анализ ОВ, БРВ, БРРВ был выполнен посредством регрессионной модели Кокса, ЧР и БРЛ — регрессионного анализа Файн-Грея.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 293 пациента, характеристики группы представлены в таблице 1. Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 38,5 (3–105) месяцев. Частота приживления трансплантата составила 93,9% (95% ДИ, 90,4–96,1). Трёхлетняя ОВ — 75,3% (95% ДИ, 70,2–80,8), БРВ — 70,4% (95% ДИ, 64,9–76,3), БРРВ — 58,7% (95% ДИ, 53–65) (рисунок 1). БРЛ — 14% (95% ДИ, 10–19), ЧР — 16% (95% ДИ, 11–20). Частота оРТПХ 2–4 степени — 17,1% (95% ДИ, 13–21,6), 3–4 степени — 6,8% (95% ДИ, 4,3–10,1), хрРТПХ 2–3 степени — 24% (95% ДИ, 19–30). В многофакторных моделях (таблица 2) использование HLA-совместимого неродственного донора было ассоциировано с повышением ОВ (ОР 0,51, $p=0,041$) в сравнении с гапло-ТГСК. Увеличение возраста негативно влияло на ОВ (ОР 1,05, $p<0,001$), БРВ (ОР 1,04, $p<0,001$), БРРВ (ОР 1,03, $p<0,001$) преимущественно

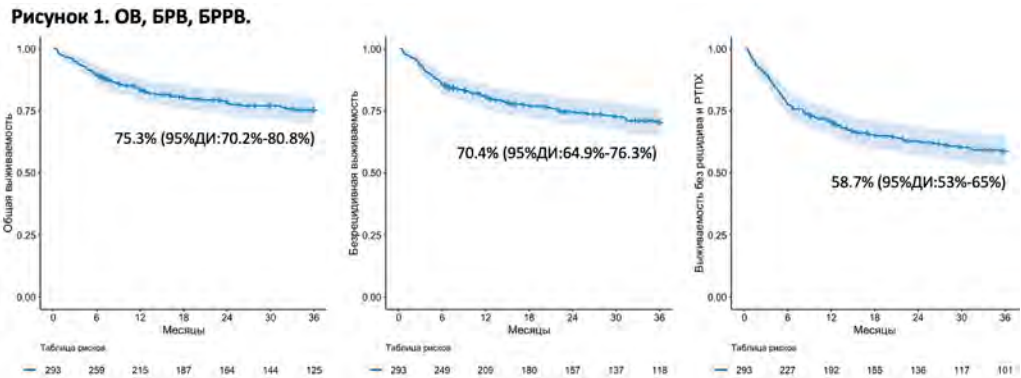


Таблица 1. Характеристики исследуемой когорты

Характеристика		Значение
Возраст, медиана (диапазон)		36 (18–70)
Пол, n (%)	Женский	150 (51,2)
	Мужской	143 (48,8)
Время от диагноза ОМЛ до ТГСК, мес.		8,20 (3,2–32,2)
Цитогенетический риск, n (%)	Благоприятный	19 (6,5)
	Промежуточный	232 (79,2)
	Неблагоприятный	42 (14,3)
Вторичный ОМЛ, n (%)	Нет	250 (85,3)
	Да	43 (14,7)
Рефрактерность к 1 курсу индукции, n (%)	Нет	176 (60,1)
	Да	117 (39,9)
Рефрактерность к 2 курсам индукции, n (%)	Нет	251 (85,7)
	Да	42 (14,3)
Экстрамедуллярное поражение в анамнезе, n (%)	Нет	263 (89,8)
	Да	30 (10,2)
МОБ-статус перед ТГСК, n (%)	Отрицательный	183 (62,5)
	Положительный	78 (26,6)
	Не определялся	32 (10,9)
Донор, n (%)	Гаплоидентичный	55 (18,8)
	9/10 неродственный	60 (20,5)
	10/10 неродственный	117 (39,9)
	HLA-идентичный сиблинг	61 (20,8)
Режим кондиционирования, n (%)	Миелоаблативный	41 (14)
	Со сниженной интенсивностью	252 (86)
Профилактика РТПХ, n (%)	СуТхММФ	220 (75,1)
	СуРохо	23 (7,8)
	МоноСу	50 (17,1)
Источник трансплантата, n (%)	СКПК	218 (74,4)
	КМ	75 (25,6)
Клеточность трансплантата (CD34 клетки, $\times 10^6/\text{кг}$), медиана (диапазон)		5,5 (1–10)

Таблица 2. Многофакторный анализ ОВ, БРВ, БРРВ

Фактор		ОР	95% ДИ	p
ОВ	Возраст	1,05	1,02–1,07	<0,001
	Тип донора	Гаплоидентичный	1	
		9/10 неродственный	0,55	0,26–1,14
		10/10 неродственный	0,51	0,27–0,97
		HLA-идентичный сиблинг	0,61	0,29–1,27
	Неблагоприятный цитогенетический риск	1,76	1,07–2,87	0,025
БРВ	Возраст	1,04	1,02–1,1	<0,001
	Тип донора	Гаплоидентичный	1	
		9/10 неродственный	0,56	0,28–1,1
		10/10 неродственный	0,58	0,32–1,1
		HLA-идентичный сиблинг	0,82	0,42–1,6
	Неблагоприятный цитогенетический риск	1,66	0,96–2,9	0,07
БРРВ	Возраст	1,03	1,01–1,1	<0,001
	Тип донора	Гаплоидентичный	1	
		9/10 неродственный	0,74	0,42–1,3
		10/10 неродственный	0,61	0,36–1,0
		HLA-идентичный сиблинг	0,95	0,54–1,7
	Неблагоприятный цитогенетический риск	1,63	1,03–2,6	0,038
БРЛ	Возраст	1,04	1,02–1,07	<0,001
	Тип донора	Гаплоидентичный	1	
		9/10 неродственный	0,61	0,24–1,55
		10/10 неродственный	0,52	0,23–1,18
		HLA-идентичный сиблинг	0,36	0,13–1,01
	Неблагоприятный цитогенетический риск	1,45	0,67–3,13	0,35
ЧР	Рефрактерность к 1 курсу индукции	1,93	0,88–4,24	0,1
	Рефрактерность к 2 курсам индукции	2,55	1,16–5,59	0,019
	Костный мозг в качестве источника трансплантата	2,01	1,05–3,85	0,035

за счёт повышения БРЛ (ОР 1,04, $p<0,001$). Неблагоприятный цитогенетический риск был ассоциирован со снижением БРРВ (ОР 1,63, $p=0,038$). Первичная рефрактерность была фактором риска увеличения ЧР (ОР 2,55, $p=0,019$) и снижения БРВ (ОР 1,95, $p=0,031$). При этом отмечено негативное прогностическое влияние отсутствия ответа на первый индукционный курс терапии на ОВ (ОР 1,76, $p=0,025$) и БРРВ (ОР 1,79, $p=0,007$). Также риск рецидива увеличивался при использовании костного мозга в качестве источника трансплантата (ОР 2,01, $p=0,035$).

Зайцев Д. А., Пластинина Л. В., Данилина А. М., Пискунова И. С., Королева Д. А., Смолянинова А. К., Петрова А. Н., Троицкая В. В.

О РЕЗУЛЬТАТАХ ОРГАНИЗАЦИИ И ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» В 2023 ГОДУ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В настоящее время оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий по профилю «гематология» является одной из ежедневных рутинных практик, неотъемлемой составляющей медицинской деятельности. Продолжается увеличение объема проводимых телемедицинских консультаций и консилиумов (далее — ТМК), что побуждает к совершенствованию организации и методологии проведения ТМК, качественным изменениям требований к направительной документации и формируемым заключениям, расширению применяемых учетных и аналитических возможностей.

Цель работы. Оценить и представить опыт организации и проведения ТМК специалистами НМИЦ гематологии за 10 месяцев 2023 г.

Материалы и методы. Сотрудниками отдела телемедицины производится оценка направительной медицинской документации, разработка рекомендаций по совершенствованию структуры формируемых медицинских заключений. Организован структурированный учет ТМК в формате Excel. Размещение заключений ТМК в МИС позволяет оценивать реальное количество выполняемых госпитализаций и очных консультаций, нагрузку на отдельные подразделения и врачей.

Результаты и обсуждение. За 10 месяцев 2023 г. проведено 2803 ТМК по 2312 пациентам (18% ТМК — повторные), в т.ч. 178 консультаций гистосканов (6%). Специалисты НМИЦ гематологии в 1266 случаях (45%) рекомендовали изменение/уточнение тактики лечения, в 1702 случаях (61%) — проведение дообследования, в том числе в 239 случаях (9%) — пересмотр гистологических и ИГХ препаратов. Проведение повторных ТМК рекомендовано в 496 случаях (18%). По результатам ТМК в течение 2023 г. в отделения НМИЦ гематологии госпитализировано 370 пациентов, состоялось 1628 амбулаторных приемов 971 пациента. Отклонено 539 запросов (16%), в основном по причине недостатка присланной документации для проведения ТМК (в т.ч. отсутствия выписки), неудовлетворительного качества

Заключение. При анализе результатов алло-ТГСК с применением ПТЦФ у пациентов с ОМЛ в ПР1 отмечена сохраняющаяся актуальность иерархии выбора донора по степени HLA-совместимости. Дальнейшее улучшение результатов требует совершенствования предтрансплантационной подготовки и трансплантационных технологий в группе пациентов старшего возраста, а также пациентов с рефрактерностью, в том числе и к одному курсу индукционной терапии.

ее оформления и различных технических причин. Долевое распределение по нозологиям из года в год не претерпевает существенных изменений — до 80% ТМК проводилось по поводу больных опухолевыми заболеваниями системы крови (НХЛ, ОЛ, ММ, Ph-ХМПЗ, ЛХ и др.), немногим более 20% пришлось на неопухолевые заболевания (коагулопатии, анемии и др.) (рис. 1). Ежемесячное количество проводимых ТМК варьировалось от 188 в январе до 338 в октябре (что является рекордным значением), персонально врачом-консультантом выполнялось до 40 ТМК в месяц. Распределение проведенных ТМК по уровню медицинских организаций за 10 месяцев 2023 года представлено в таблице, распределение ТМК по федеральным округам РФ — рисунок 2. В целях совершенствования методологии проведения ТМК разработан дополнительный регламент формирования запросов, содержащий ключевые требования к форме и содержанию направительной документации, проведены организационно-методические мероприятия для повышения качества и унификации структуры формируемых заключений.

Заключение. Отмечается ежегодное, ежемесячное увеличение объема проводимых ТМК, совершенствуется методология оценки направительной медицинской документации, формируемых медицинских заключений, а также учет, методы и технологии анализа данных.

Таблица. Распределение проведенных ТМК по уровню медицинских организаций (МО) за 10 месяцев 2023 года

Уровень МО	Число ТМК	Число МО
Федеральные МО	94 (3%)	36 (13%)
Региональные «якорные» МО и выполняющие их функции	2123 (76%)	93 (34%)
Другие МО РФ (районные, городские)	585 (21%)	144 (53%)
МО г. Тирасполь	1 (<1%)	1 (<1%)
Всего	2803	274

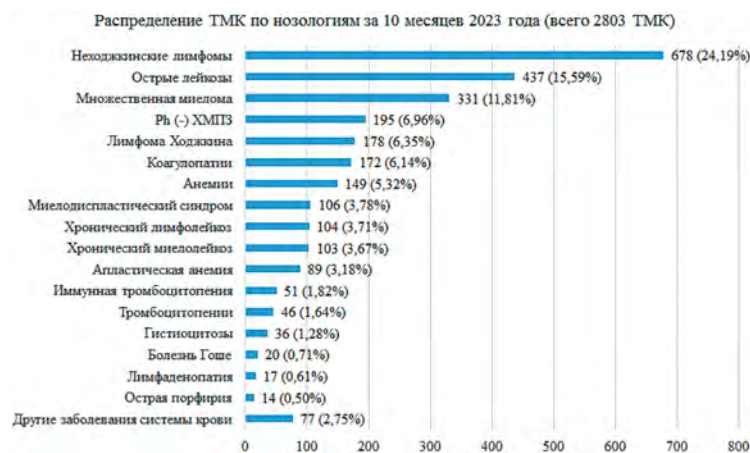


Рис. 1



Рис. 2

Зайцев Д. А.¹, Герасимова И. Р.¹, Коновалова А. А.¹, Гармаева Т. Ц.²

О НЕКОТОРЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ РЕШЕНИЯХ ПРИ ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НАУЧНЫХ СОТРУДНИКОВ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ФГАОУ ВО РУДН

Введение. Объективизация данных комплексной оценки результатов научной деятельности (РНД) научных сотрудников необходима при проведении текущих задач учета и мониторинга результативности и эффективности научно-исследовательской деятельности, итоговых экспертных заключений по качественным и количественным балльным оценкам персонального вклада каждого исследователя за отчетный период.

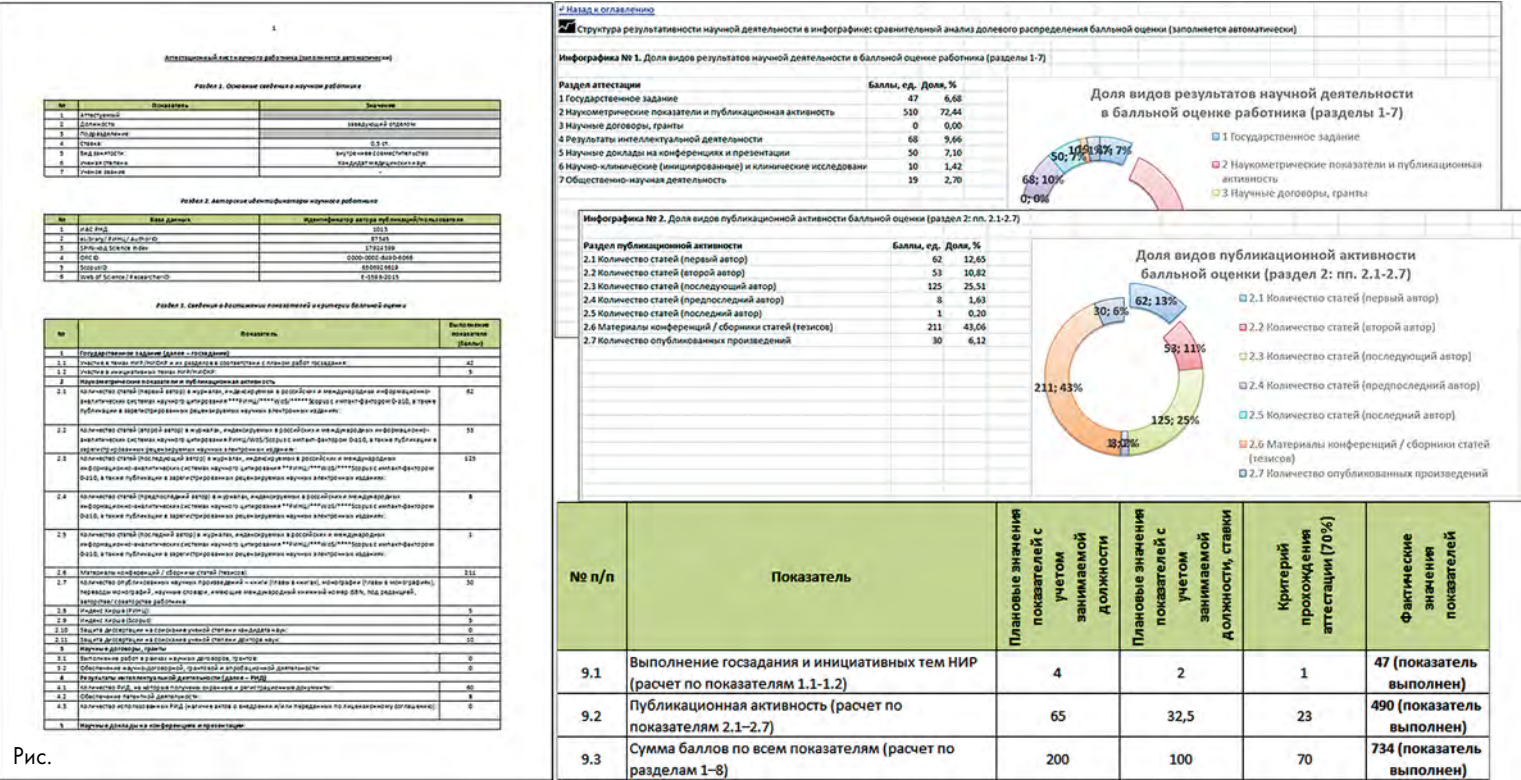
Цель работы. Оценить возможность практического использования специально разработанных технологических карт (ТК) на базе таблиц Excel для внутренней учетно-отчетной балльно-рейтинговой системы, примененных в тестовом формате.

Материалы и методы. В рамках подготовки аттестационных мероприятий были разработаны и унифицированы учетно-отчетные формы балльной оценки РНД исследователей, позволяющие количественно оценивать результативность за отчетный период в соответствии с локальными нормативными документами. Для уменьшения трудозатрат ручного заполнения этих форм были реализованы средствами Excel технологические карты (ТК) с расчетными таблицами и инструкциями. В критерии оценки их применимости вошли точность расчета, удобство, оперативность поддержки и возможность повторного использования. В составе ТК технический лист/справочник, средства навигации, информационные разделы и 28 листов, предназначенных для преимущественно автоматизированного заполнения данных по каждому виду РНД. Источники данных — российская (РИНЦ, eLibrary.ru) и международная (Scopus) библиографические индексные базы данных, локальная информационно-аналитическая система РНД. Расчет балльной оценки производился

полностью автоматически с использованием формул, отсылающих к значениям, указанным на техническом листе. Итоговые результаты формируются автоматически, представлены в виде готового аттестационного документа, адаптированного к печати. Параллельно формируется лист инфографики с представлением основных сведений о достижении плановых значений аттестационных показателей в виде диаграмм, долевого распределении балльных значений.

Результаты и обсуждение. Заполнение данных с набором вышеуказанных приложений в виде табличных форм было выполнено на основании реальных актуализированных сведений личных кабинетов/профилей 26 исследователей. В ходе тестирования был внесены ряд изменений, расширяющих функциональные возможности ТК по сравнению с первоначальной версией (6 версий). Отмечена возможность универсальности применения ТК, простота и скорость заполнения. В виде технического листа предусмотрена возможность поддержания актуальности применяемых балльных значений, их корректировки при необходимости, обновления и пополнения используемых справочников, импакт-факторов основных журналов. В ходе тестирования показана корректная работа формул. По результатам тестирования сформирована сводная таблица с расчетными значениями (средние и долевые) критериев оценки РНД.

Заключение. ТК — готовое технологическое решение для количественных оценок балльных значений выбранных показателей РНД и могут быть применены в ходе подготовки аттестационных процедур научных работников в качестве персональных аттестационных листов и ранжирования РНД. Запланировано внедрение ТК в ИАС РНД.



Захарько Е. И., Маркитан Е. П., Наумова И. Н., Чабаяева Ю. А., Сергеева А. М., Двирник В. Н.

ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ С НИЗКИМ ЦИТОЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Цитологическое исследование клеточных элементов в спинномозговой жидкости (СМЖ) — базовый метод диагностики поражения центральной нервной системы у больных

с онкогематологическими заболеваниями. Важным является анализ СМЖ с низким цитозом, так как не всегда специфическое поражение ЦНС сопровождается повышением клеточности ликвора. Анализ

затрудняет быстрое разрушение эритроцитов, лейкоцитов и тканевых клеточных элементов в образце, которое происходит из-за низкого содержания белка, оказывающего стабилизирующее действие на клеточные мембраны. По литературным данным рекомендуется перед центрифугированием ликвора добавлять 22% раствор альбумина, однако методика не стандартизована и, вероятно, не всегда выполняется в лабораториях. В данном исследовании мы использовали бычий сывороточный альбумин (БСА) в качестве белкового субстрата, добавляемого в СМЖ, и провели сравнительный анализ качества полученных мазков с БСА и без него.

Цель работы. Сравнить количество клеточных элементов в цитологических препаратах спинномозговой жидкости низкой клеточности, приготовленных с добавлением бычьего сывороточного альбумина и без него.

Материалы и методы. Образцы СМЖ были получены при выполнении люмбальной пункции пациентов, находящихся на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в марте 2023 года, и доставлены в централизованную клинко-диагностическую лабораторию в течение 30 минут. Исследования проводили в срочном порядке. В анализ включены 13 образцов СМЖ с невысоким цитозом (медиана — 2,2 кл/мкл, среднее — 2,4 кл/мкл, разброс от 2,0 до 6,3 кл/мкл). Для стабилизации мембран клеток использовали 22% раствор бычьего сывороточного альбумина (БСА), Bovine Serum Albumin (Sigma-ALDRICH) в фосфатном буфере.

Каждый образец СМЖ делили на две алиquotы (по 1000 мкл каждая). В первую порцию добавляли раствор БСА в объеме 100 мкл, вторую брали в работу без добавления белка. Далее образцы центрифугировали 10 мин при 200g, снимали надосадочную жидкость и тщательно перемешивали осадок. Затем готовили цитологические препараты с помощью цитоцентрифуги Cytospin 4 (Thermo Fisher Scientific). Препараты окрашивали по Паппенгейму. Для оценки качества полученных мазков проводилось микроскопическое исследование с подсчетом количества всех клеточных элементов, доступных к анализу. Сравнение двух групп выполнили с помощью критерия Стьюдента (*t*-test), статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета SAS.

Результаты и обсуждение. Количество клеточных элементов в микропрепаратах, приготовленных с добавлением БСА, составило от 2 до 254 клеток в одном препарате (медиана — 50 клеток, среднее — 65 клеток), и от 0 до 79 клеток в одном препарате без БСА (медиана — 3 клетки, среднее — 10 клеток). Таким образом, медиана клеток, доступных для анализа в препаратах СМЖ с БСА была в 16 раз выше. Различия между группами образцов статистически достоверны (*t*-test, $p < 0,0017$).

Закключение. Приготовление препаратов СМЖ с добавлением БСА значимо увеличивает клеточность образца для цитологического анализа, что повышает качество диагностики специфического поражения ЦНС.

Захарько Е. И., Двирный В. Н., Яцык Г. А., Алешина О. А., Рыбкина Е. Б., Дрокова Д. Г., Лавришинец К. А., Наумова И. Н.,
Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С Т-КЛЕТОЧНЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Классический метод диагностики нейрорлейкемии включает общеклиническое исследование с определением цитоза спинномозговой жидкости (СМЖ) и цитологическое исследование (ЦИ) микропрепаратов, приготовленных с помощью цитоцентрифуги. Протокол Российского многоцентрового исследования «ОЛЛ-2016» предполагает массивную профилактику специфического поражения центральной нервной системы, а также коррекцию терапии при выявлении нейрорлейкемии в дебюте заболевания. В настоящее время применяются дополнительные диагностические подходы — иммунофенотипирование методом проточной цитометрии (ИФТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением, но влияние дополнительных данных, полученных этими методами на клиническое течение ОЛ не до конца изучено.

Цель работы. Сопоставить данные цитологического и иммунофенотипического исследования ликвора и магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением для диагностики поражения ЦНС при Т-ОЛЛ.

Материалы и методы. В исследования было включено 29 первичных пациентов с Т-ОЛЛ, находящихся на стационарном лечении в отделениях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по протоколу «ОЛЛ-2016 с декабря 2018 по октябрь 2022 года». Соотношение мужчин и женщин составляло 19/9, медиана возраста — 32 года. Лабораторные исследования ликвора были выполнены в дебюте заболевания до интратекального введения препаратов. ЦИ выполнялось после приготовления микропрепаратов с помощью цитоцентрифуги Cytospin 4 (Thermo Scientific). ИФТ — с использованием 10-цветного проточного цитометра BD Canto. Диагноз нейрорлейкемии и соответствующие изменения терапевтической

тактики проводились на основании ЦИ. МРТ головного мозга (ГМ) с контрастным усилением выполнялось до проведения люмбальной пункции 20/29 пациентам.

Результаты и обсуждение. По результатам лабораторных исследований пациенты были поделены на 3 группы: 1) «ЦИ+, ИФТ+» у 8/29 бластных клетки в СМЖ выявлялись двумя лабораторными методами; «ЦИ–, ИФТ–» у 16/29 бластные клетки в СМЖ не определялись двумя лабораторными методами; «ЦИ–, ИФТ+» у 5/29 бластные клетки СМЖ обнаружены только методом ИФТ. В группе «ЦИ–, ИФТ+» пациентов были выявлены статистически более низкие показатели цитоза, наихудшие показатели минимальной измеряемой болезни (МИБ) на 70-й день терапии и худшие показатели общей выживаемости (таблица). МРТ выполнялось 20/29 пациентам, обнаружены изменения у 8/20 больных (утолщение менингеальных оболочек, постконтрастное усиление, отек вещества головного мозга), данные МРТ в большинстве случаев (6/8) не совпадали с данными лабораторных исследований (рисунок).

Закключение. Мы обнаружили бластные клетки СМЖ методом ПЦ у пациентов с низким цитозом и отрицательным результатом цитологического исследования в 5 из 29 больных с Т-ОЛЛ (17%). Изменений МРТ картины ГМ у них также не было обнаружено. Эти пациенты не получали дополнительную специфическую терапию по поводу нейрорлейкемии и имели худшие показатели МИБ и общей выживаемости. Мы предполагаем, что выявление специфического поражения ПЦ может быть причиной для соответствующего изменения терапевтической тактики. Интерпретация данных МРТ исследования требует дальнейшего исследования.

Таблица. Сравнение данных лабораторных исследований и общей выживаемости у пациентов с Т-ОЛЛ

	Цитоз, Ме, кл/мкл	МИБ на 70й день, Ме, %	ОВ, Ме, %
ЦИ+, ИФТ+ (n=8)	4,15	37,5	100
ЦИ–, ИФТ– (n=16)	1,35	21,4	90
ЦИ–, ИФТ+ (n=5)	1,1	100	50
<i>p</i>	0,017	0,01	0,028

ЦИ	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ИФТ	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
МРТ	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Рисунок 1. Сопоставление данных лабораторных методов и МРТ в детекции нейрорлейкемии у пациентов с Т-ОЛЛ

Захарько Е. И., Маркинат Е. П., Наумова И. Н., Сергеева А. М., Чабаяева Ю. А., Куликов С. М., Двирнык В. Н.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОДСЧЕТА ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ЛИКВОРА В КАМЕРЕ ФУКСА – РОЗЕНТАЛЯ И АВТОМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗАТОРА SYSMEX UF-500

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Подсчет форменных элементов спинномозговой жидкости (СМЖ) является базовым методом для оценки вовлечения центральной нервной системы (ЦНС) при онкогематологических заболеваниях и инфекционных процессах. Классическим методом является микроскопическое исследование с использованием камер Горяева или Фукса — Розенталя. Однако современные автоматические анализаторы также выполняют подсчет форменных элементов ликвора, что делает анализ менее время- и энергос затратным. Для внедрения новых автоматизированных методов и определения их точности, необходимо сопоставление результатов, полученных классическим и автоматическим методами.

Цель работы. Сравнить результаты количественного анализа лейкоцитов и эритроцитов в СМЖ, полученные при подсчете клеток в камере Фукса — Розенталя и автоматическим анализатором клеточного состава СМЖ.

Материалы и методы. В исследование было взято 101 образец СМЖ пациентов, находящихся на стационарном лечении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с февраля по март 2022 года. Подсчет лейкоцитов (цитоз) и эритроцитов проводился параллельно с помощью автоматического анализатора клеточного состава UF-5000 (Sysmex) с программным обеспечением для анализа СМЖ (автоматический метод) и микроскопическим методом в камере Фукса — Розенталя (ручной метод). Для анализа уровня соответствия результатов использовались методы корреляционно-регрессионного анализа.

Результаты и обсуждение. Проведено количественное исследование эритроцитов и лейкоцитов в СМЖ пациентов двумя

методами. Автоматическим методом был детектирован цитоз от 0 до 594,2 кл/мкл (среднее 10,03, медиана 1,3 кл/мкл) и эритроциты от 0 до 393,6 кл/мкл (среднее 30, медиана 11,8 кл/мкл). При подсчете в камере Фукса — Розенталя лейкоциты составляли от 0 до 448 кл/мкл (среднее 8,14, медиана 1,3 кл/мкл), эритроциты от 0 до 145,6 кл/мкл (среднее 21,2, медиана 9,6 кл/мкл). Далее мы проанализировали регрессионную зависимость десятичных логарифмов уровней лейкоцитов и эритроцитов для оценки корреляции результатов двух методов. Для определения среднего смещения одного измерения по отношению к другому и характеристики разброса значений мы оценили отношение абсолютного значения лейкоцитов ручным и автоматическим методом к половине суммы этих величин. Регрессионный анализ выявил наличие зависимости результатов, полученных двумя методами (R -square=0,94 и 0,98; расхождение не превышает 6 и 2% для лейкоцитов и эритроцитов, соответственно). Анализ различий результатов измерений количества лейкоцитов и эритроцитов двумя методами в одном образце выявил, что существует постоянное смещение в сторону автоматического метода, показателем при котором выше на 20 и 16% для лейкоцитов и эритроцитов, соответственно, причем в области низких показателей смещение более значительное ($p=0,017$ и $p<0,001$ для лейкоцитов и эритроцитов, соответственно).

Закключение. Автоматический и ручной методы количественного анализа клеток в СМЖ имеют высокую степень корреляции. При этом в автоматический метод показывает более высокие значения по сравнению с ручным (на 20% в случае определения цитоза и на 16% при исследовании эритроцитов).

Зверева О. Н.

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ), гетерогенная группа опухолевых поражений лимфатической системы и костного мозга, формируют значимую по удельному весу группу в структуре онкологической патологии в Архангельской области.

Цель работы. Изучить первичную заболеваемость ЛПЗ населения двух районов Архангельской области за 30-летний период.

Материалы и методы. По данным формы № 090/у «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования» и по данным Областного Канцер-регистра проанализирована первичная заболеваемость ЛПЗ населения двух смежных районов (Вельского и Шенкурского), расположенных на юге Архангельской области, за период с 1993 по 2022 г.

Результаты и обсуждение. Вельский район является самым крупным в области по численности населения с развитым промышленным производством, а Шенкурский район — типичным сельским регионом с преобладанием сельского населения над городским более чем в 2 раза. За исследуемый период в данных двух районах зарегистрировано 274 больных опухолевыми заболеваниями кроветворной и лимфатической системы, из них 149 мужчин (54,4%) и 125 женщин (45,6%). Больше половины больных (53,8%) были в возрасте старше 65 лет. В структуре первичной заболеваемости преобладали опухоли лимфатической системы (лимфомы) — 116 чел. (42,3%). 17,5% (48 чел.) составили больные хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), 10,9%

(30 чел.) — больные множественной миеломой (ММ). Таким образом, больные с впервые выявленными опухолевыми ЛПЗ составили в сумме 71,6%. Среднегодовая первичная заболеваемость ЛПЗ за 30 лет составила 12,35 на 100 тыс. населения в Шенкурском районе и 9,48 на 100 тыс. населения в Вельском районе с тенденцией к постепенному росту. Среднегодовая инцидентность острого лейкоза (ОЛ) составила по районам соответственно 2,21 и 1,76 на 100 тыс. населения, хронического миелолейкоза (ХМЛ) — 1,58 и 0,98 на 100 тыс., ХЛЛ — 3,48 и 1,27; ММ — 1,55 и 0,97. Первичная заболеваемость неходжкинскими лимфомами составила соответственно 3,48 и 4,57 на 100 тыс. населения. При сравнении инцидентности ЛПЗ среди городского и сельского населения выявлены более высокие показатели у городского населения — 14,29 против 11,38 у сельского населения; 5,71 против 2,37 при ХЛЛ; 1,90 против 1,42 при ММ; 3,81 против 3,32 при неходжкинских лимфомах.

Закключение. Выявлен достоверно более высокий уровень заболеваемости лейкозами населения Шенкурского района по сравнению со смежным с ним территориально Вельским районом. Обращает на себя внимание, что заболеваемость неходжкинскими лимфомами, напротив, была выше у населения Вельского района, характеризующегося преобладанием городского населения. Высокий уровень заболеваемости ЛПЗ также отмечен среди городского населения Шенкурского района.

Звонков Е. Е.¹, Королева Д. А.¹, Щецова О. О.¹, Габеева Н. Г.¹, Галстян Г. М.¹, Шекина А. Е.¹, Теляшов М. А.¹, Смольянинова А. К.¹,
Бадмажапова Д. С.¹, Татарникова С. А.¹, Беляева А. В.¹, Обухова Т. Н.¹, Троицкая В. В.¹, Ковригина А. М.¹, Бидерман Б. В.¹,
Судариков А. Б.¹, Масчан М. А.², Паровичникова Е. Н.¹

CAR-T КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ПОЖИЛОГО БОЛЬНОГО ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *TP53* И ГИПЕРЛЕЙКОЦИТОЗОМ: 2 ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Пожилые больные ЛКМ с наличием мутации в гене *TP53* представляют собой наиболее сложную терапевтическую группу. Применение стандартных и интенсивных программ полихимиотерапии (ПХТ) не эффективно при наличии мутации в гене *TP53*. Выполнение алло-ТГСК не предоставляется возможным вследствие возраста и тяжелой сопутствующей патологии. В настоящее время появляются только первые сообщения о применении таргетных препаратов и CAR-T клеточной терапии для больных с мутациями в гене *TP53*, однако данных о наиболее рациональной их комбинации на сегодняшний день нет.

Цель работы. Представить собственный опыт применения CAR-T-клеточной терапии в первой линии у пожилого больного с мутацией в гене *TP53* после битаргетной терапии ибрутинином и венетоклаком.

Материалы и методы. Больной М., 68 лет, был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в 2021 году. При обследовании были выявлены гиперлейкоцитоз ($978 \times 10^9/\text{л}$), анемия (55 г/л), тромбоцитопения ($30 \times 10^9/\text{л}$), спленомегалия ($250 \times 180 \text{ мм}$). По результатам проведенных исследований был установлен диагноз ЛКМ с комплексным кариотипом, делецией 17p13, 13q14 и мутацией p.R248W в 7-м экзоне гена *TP53* (VAF=26%).

Результаты и обсуждение. На первом этапе с целью циторедукции больному было проведено два сеанса лейкоцитафереза и предфаза циклофосфамидом и дексаметазоном. С 3-го дня была начата терапия ибрутинином в дозе 420 мг/сутки и венетоклаком в дозе 100 мг/сутки. Через 2 дня на фоне проводимой терапии значительно уменьшились размеры селезенки, количество лейкоцитов крови

снизилось до $0,7 \times 10^9/\text{л}$, что послужило причиной развития синдром лизиса опухоли и отмены препаратов. В результате интенсивной терапии (ГДФ, коррекция метаболических и электролитных нарушений) состояние больного было стабилизировано, что позволило возобновить лечение. Через 7 дней количество лейкоцитов составляло $2,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов — 70%, тромбоцитов — $90 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 95 г/л. Минимальная остаточная болезнь (МОБ) составляла 4%. По данным секвенирования нового поколения аллельная нагрузка мутации в гене *TP53* — 0,8%. Больному было выполнено 2 трансфузии анти-CD19 CAR-T-клеток, вследствие чего была достигнута полная ремиссия ЛКМ. Через 24 месяца после терапии у пациента сохраняется МОБ-негативная ремиссия, несмотря на отсутствие персистенции CAR-T-клеток в периферической крови.

Заключение. Использование «chemo-free» подхода для пожилых больных является наиболее оправданным, как с точки зрения эффективности, так и приемлемой токсичности. Однако, учитывая развитие тяжелого синдрома лизиса опухоли для больных с гиперлейкоцитозом рациональна постепенная еженедельная эскалация доз венетоклакса. Длительность ремиссии только при применении таргетной терапии при наличии мутаций в гене *TP53* обычно не продолжительная, в связи с чем рационально в качестве консолидации выполнение CAR-T клеточной терапии. Впервые представленный опыт применения комбинации ибрутиниба и венетоклакса с последующей CAR-T клеточной терапией без ПХТ у пожилого больного ЛКМ продемонстрировал возможность достижения длительной ремиссии, и, возможно, даже излечения заболевания.

Звонков Е. Е., Королева Д. А., Щецова О. О., Дроков М. Ю., Габеева Н. Г., Галстян Г. М., Бадмажапова Д. С., Татарникова С. А.,
Смольянинова А. К., Беляева А. В., Кузьмина Л. А., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Гальцева И. В., Бидерман Б. В.,
Судариков А. Б., Паровичникова Е. Н.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ *TP53* ПО ПРОТОКОЛУ «ЛКМ-2016»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. По данным C.W. Eskelund и соавт. 2016 г. было показано, что наличие мутаций в гене *TP53* при ЛКМ сопряжено с высоким риском раннего рецидива и рефрактерного течения заболевания, вне зависимости от интенсивности проводимой ПХТ. Поэтому с 2016 г. в ФГБУ «НМИЦГ» было инициировано исследование «ЛКМ-2016». Стратификация больных на группы риска и выбор тактики терапии были основаны в зависимости от наличия/отсутствия мутаций в гене

Таблица. Спектр мутаций в гене *TP53* и результаты терапии

ФИО, возраст	Экзон	Позиция	Аллельная нагрузка	Результаты
К.И.В., 44	5 экзон	p.Y126C	15%	ПР, 91 мес
В.Л.И., 68	6 экзон	c.560-2A>G	15%	прогрессия, умер
Б.Е.А., 63	7 экзон	p.R248Q	15%	прогрессия, умерла
А.Д.М., 43	7 экзон	p.R248W	15%	ПР, 54 мес
С.В.В., 71	7 экзон	p.R248W		прогрессия, умер
Л.Н.И., 68	8 экзон	p.C277X	84%	прогрессия, умерла
Н.В.Я., 49	8 экзон	p.R290H	4%	прогрессия, умерла
Г.Ю.В., 59	5 экзон	p.V173M	13%	ПР, 36 мес
Б.И.В., 39	8 экзон	p.R282W	36%	COVID-19, умер
Т.Е.В., 53	6 экзон	p.H214R	49%	COVID-19, умер
Ш.В.В., 69	6 экзон	p.S215R	74%	ТЭЛА, умер
Н.О.В., 70	8 экзон	p.E271K	84%	прогрессия, умерла
С.В.С., 61	5 экзон	p.V173G	52%	инфекция, умер
М.В.З., 68	7 экзон	p.R248W	26%	ПР, 22 мес
А.Р.Г., 66	6 экзон	p.R213Q	26%	ПР, 12 мес
М.С.В., 47	6 экзон	c.672+1G>A	50%	ПР, 9 мес
К.К.В., 46	8 экзон	p.R273H	8%	ПР, 8 мес
К.М.Е., 58	8 экзон	c.867_868ins	32%	ПР, 5 мес

TP53. При проведении многофакторного анализа было подтверждено, что наличие мутаций в гене *TP53* является единственным фактором неблагоприятного прогноза ($p=0,006$). Тактика терапии для больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53* не разработана. Среди наиболее перспективных опций рассматривается применение клеточной терапии [M. Wang, 2023]. Для оценки эффективности использования таргетных препаратов необходимы более длительные сроки наблюдения [M. Wang, 2023–2023].

Цель работы. Представить долгосрочные результаты терапии больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53* по протоколу «ЛКМ-2016».

Материалы и методы. Из 78 больных ЛКМ у 18 (23%) были выявлены мутации в гене *TP53* (таблица). Средний возраст больных составил 58 (39–71) лет. Соотношение мужчины: женщины=12:6. Во всех случаях

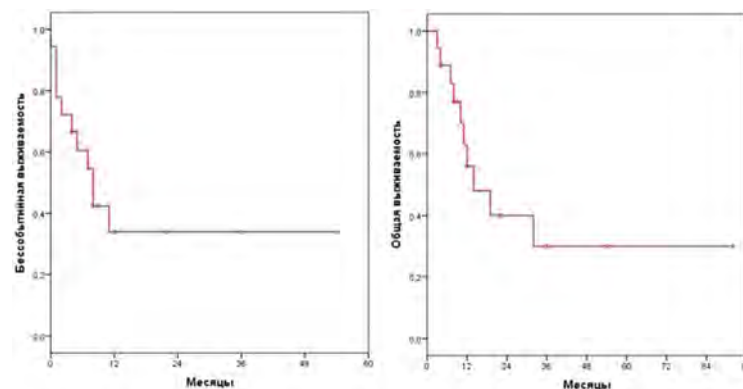


Рис.

была установлена 4 стадия заболевания по Ann Arbor. По результатам обследований: гиперлейкоцитоз — 5 (28%) (среднее количество лейкоцитов — 319 ((61–978)×10⁹/л), повышение активности ЛДГ — 13 (72%) больных (среднее значение — 767 (250–4329) Ед/л. Группа высокого риска по МIP1 — 13 (72%) больных. ПЭТ/КТ в дебюте заболевания было выполнено 11 больным, из них у 4 — SUVmax составило более 10,3. Бластоидная морфология — 12 (67%) случаев, ki-67> 30% — в 9 из 15 (60%) случаев. Комплексный кариотип был выявлен у 14 (87%) больных, в 2 случаях — хромосомные aberrации отсутствовали, 2 — нет митозов. Делеция 17p13 была выявлена у 10 (55%) больных, в 8 случаях с мутациями TP53 делеция 17p13 не была обнаружена (45%).

Результаты и обсуждение. В настоящее время живы 8 из 18 больных ЛКМ с мутациями в гене TP53. Из 8 больных 5 была выполнена алло-ТГСК (3 — гапло-ТГСК, 1 — неродственный НЛА — идентичный донор, 1 — родственный НЛА-идентичный донор), 1 больному проведена CAR-T клеточная терапия, 1 (66 лет) — терапия

по протоколу RB с ибрутинибом (SHINE) и 1 (46 лет) — R-BAC/R-NA с ибрутинибом. При среднем сроке наблюдения 29 (5–91) месяцев у всех больных сохраняется ПР ЛКМ. Среди остальных 10 больных 6 погибли от прогрессии заболевания (в том числе 2 после алло-ТГСК) и 4 больных от осложнений (1 — ТЭЛА в ПР, 2 — листериозный сепсис после алло-ТГСК в ПР, 2 — COVID-19 после алло-ТГСК в ПР). Таким образом, БСВ и ОВ больных ЛКМ с мутациями в гене TP53 составила 30% (рис. 1).

Заключение. На сегодняшний день единственным эффективным подходом к излечению молодых больных ЛКМ с мутациями в гене TP53 остается только применение клеточной терапии (алло-ТГСК или CAR-T клеточной терапии). Для пожилых больных CAR-T клеточная терапия является единственной опцией терапии. Применение комбинации ибрутиниба и ПХТ (RB; R-BAC/R-NA) в двух случаях позволило достичь ПР заболевания, однако, для окончательных выводов необходимо долгосрочное наблюдение.

Звонков Е. Е.¹, Габеева Н. Г.¹, Королева Д. А.¹, Татарникова С. А.¹, Бадмажапова Д. С.¹, Беляева А. В.¹, Бидерман Б. В.¹, Обухова Т. Н.¹, Ковригина А. М.¹, Сударилов А. Б.¹, Боголюбова-Кузнецова А. В.¹, Галстян Г. М.¹, Масчан М. А.², Конопля Н. Е.³, Паровичникова Е. Н.¹

CAR-T КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВНЫХ/РЕФРАКТЕРНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ³ГУ РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

Введение. Современным стандартом лечения больных с рецидивом/рефрактерностью В-клеточных неходжкинских лимфом (р/р В-НХЛ) является последовательное применение различных программ ХТ, ауто/алло-ТГСК и таргетной терапии. Однако с каждой последующей линией нарастает токсичность и снижается эффективность, поэтому прогноз для данной группы больных остается крайне неблагоприятным. На сегодняшний день наиболее перспективным методом лечения является CAR-T клеточная терапия.

Цель работы. Представить собственный опыт CAR-T терапии больных р/р В-НХЛ.

Материалы и методы. С сентября 2018 г. по октябрь 2023 г. терапию CAR-T клетками получили 11 б-х с р/р В-НХЛ: ДВККЛ — 3, ЛБ — 2, HGBL трансф из ФЛ — 1, ПМЛ — 1, ФЛ2-3А — 3, ЛКМЗ — 1). Средний возраст 49 (32–65); М/Ж=7/4; у 6 (54%) из 11 выявлена мутация в гене TP53; среднее кол-во линий терапии 2 (1–4); 4 б-м была выполнена ауто-ТГСК; у 6 применялась таргетная терапия; 4 б-м в качестве первой линии проводилась интенсивная терапия R-mNHL-BFM-90. Статус заболевания перед CAR-T терапией: полная ремиссия — 1, частичная ремиссия — 1, рецидив — 4 (в том числе с поражением ЦНС — 1),

прогрессия — 5 б-х. Характеристика б-х и проведенная терапия представлены в таблице.

Результаты и обсуждение. Анти-CD19 CAR-T терапию получили 7 б-х; анти-CD19/22 — 1, анти-CD19/20/22 — 1, CD19/22/GD2 — 1, CD19/CD30/CD22/PSMA — 1 б-й. Всем 11 б-м проводилась стандартная лимфодеплеция (флударабин 150мг, циклофосфамид 1800 мг). В день введения CAR-T клеток проводили профилактику синдрома выброса цитокинов (СВЦ) тоцилизумабом. Синдром СВЦ по шкале CTCAE 5.0 1 степени развился у 2 б-х. Нейротоксичность отмечалась у 1 б-го с нейролейкемией. Гематологической токсичности 3–4 степени не было зарегистрировано ни у одного больного. Анализ результатов лечения проведен у 10 б-х; у всех 10 (100%) достигнута ПР. Еще у 1 б-го на раннем этапе после CAR-T (+2 мес) отмечается положительная динамика. При медиане наблюдения 11 мес (2–60) из 10 б-х рецидив на +3 мес. развился у 1 (10%) с ЛБ с мутацией в гене TP53; 1 (10%) погиб от SARS-CoV-2 на +11 мес.

Заключение. Наш собственный опыт продемонстрировал высокую эффективность CAR-T клеточной терапии в лечении р/р В-НХЛ, в том числе с мутациями в гене TP53. В перспективе рационально выделять группу высокого риска развития рецидива для интеграции CAR-T терапии уже в первой линии лечения.

Таблица. Характеристика и результат CAR-T терапии 11 больных

№	Пол, возраст	Диагноз	TP53+	Кол-во линий	Терапия	Результат	CAR-T	Результат, мес
1	Ж, 32	ПМЛ, IIIст	wt	1	R-EPOCH № 5	Рец в ЦНС	CD19/CD30/CD22/PSMA	ПР +60
2	Ж, 56	ФЛ 2, IVст	wt	3	GB № 6, R-CHOP № 4, R-DHAP № 2, ауто-ТГСК, Леналидомид № 2	Рец	CD19/CD22 GD2	ПР +54
3	М, 55	ДВККЛ, non-GCB, IIIст	wt	3	R-mNHL-BFM-90 №6, R-DHAP № 2, ауто-ТГСК	ПР	CD19/CD22	ПР +36
4	Ж, 65	ФЛ 3А IIIст	wt	4	R-CHOP № 4, R-DHAP № 2, R-mNHL-BFM-90 +Лена № 2 ауто-ТГСК, РЕРС № 1, Ибрутиниб+Венетоклакс №2	Рец	CD19/CD22 CD19/CD20	ПР 11, смерть от Cov2
5	М, 38	ДВККЛ non-GCB, IIIст	mut	2	R-mNHL-BFM-90+Леналидомид № 2, DHAP+Бендамустин +Ибрутиниб +Леналидомид № 1	Прогр	CD19	ПР +21
6	М, 64	ФЛ 3А трансф в ДВККЛ IIст	mut	3	R-CHOP № 4, DHAP № 2, ауто-ТГСК Дувелисб № 1, R2 № 1	Рец	CD19	ПР +11
7	М, 35	ЛБ, IV ст нейролейк	mut	2	R-mNHL-BFM-90 № 4 Полатузумаб+Ниволумаб №3	Прогр	CD19	ПР +8
8	Ж, 54	сЛКМЗ IIIст трансформ в ДВККЛ	mut	1	Спленэктомия, R-EPOCH №2, R-HMAN#2	ЧР	CD19	ПР +7
9	М, 65	ДВККЛ IIE ст, single MYC	wt	3	R-CHOP № 4, R-DHAP № 2, CMED	Прогр	CD19	ПР +3
10	М, 40	ЛБ, III ст	mut	2	R-mNHL-BFM-90 № 4 ЦФ № 1	Прогр	CD19	ПР Рецид через 4 мес
11	М, 34	HGBL IV ст трансф из ФЛ	del17p/mut	1	R-mNHL-BFM-90+Венетоклакс № 2	Прогр	CD19	ЧР +2

Зорина Н. А., Минаева Н. В., Хоробрых М. Н., Лагунова М. В., Целоусова О. М., Васкина Е. А., Татаурова И. П.

РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С ПРИОБРЕТЕННОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в первой линии терапии является оптимальным методом лечения тяжелой и сверхтяжелой форм

приобретенной апластической анемии (ПАА) у детей при наличии HLA-совместимого родственного донора. В случаях неудачи комбинированной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) проводится

алло-ТГСК от HLA-совместимого неродственного или альтернативного донора.

Цель работы. Оценить результаты алло-ТГСК у детей с ПАА в ФГБУН «КНИИГиП К ФМБА России».

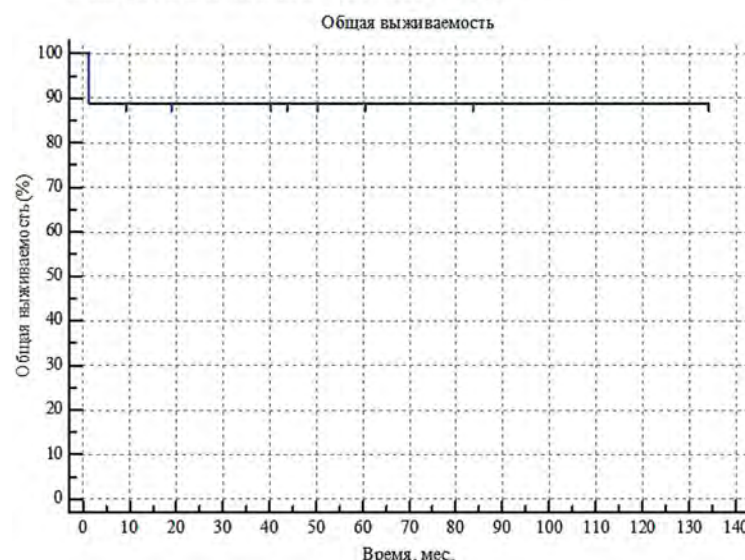
Материалы и методы. В период с 2005 по 2023 г. было выполнено 9 алло-ТГСК пациентам в возрасте 4–16 лет (медиана — 9,2) с диагнозом ПАА. У 6 из них диагностирована сверхтяжелая форма заболевания, у 3 — тяжелая, у 2 выявлен минорный ПНГ клон. Семи пациентам была проведена алло-ТГСК от полностью HLA-совместимого родственного донора, 2 пациентам — от полностью совместимого неродственного донора в случае неудачи 2 курсов комбинированной ИСТ. Использовали режим кондиционирования (РК) сниженной интенсивности: флударабин (суммарная доза 120 мг/м²), циклофосфан (суммарная доза 100 мг/кг) с включением антигитотоксического глобулина (АТГАМ) (суммарная доза 100 мг/кг) и ритуксимаба 375 мг/м² на -1 день. При проведении неродственных ТГСК РК был модифицирован: АТГАМ заменен на алемтузумаб у одного пациента, включен бусульфид 8 мг/кг, учитывая множественные трансфузии в анамнезе, у другого. Для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) использовали циклоспорин А в дозе 3 мг/кг в сутки в комбинации с метотрексатом (15 мг/м² в Д+1, 10 мг/м² Д+3, Д+6) или микофенолата мофетилем 30 мг/кг. Источником трансплантата были стволовые клетки периферической крови у 6 (66,7%) пациентов, костный мозг — у 3 (33,3%). Медиана времени от диагностики заболевания до алло-ТГСК составила 61 день (30–111) при проведении ТГСК в первой линии терапии и 395 дней — после неудачи комбинированной ИСТ.

Результаты и обсуждение. На момент анализа данных живы 8 пациентов (медиана наблюдения 45,5 мес (9162)). Пятилетняя общая выживаемость пациентов с ПАА после алло-ТГСК составила 88,9% (рис.). У всех реципиентов зафиксировано первичное приживление трансплантата, была характерна длительная персистенция смешанного химеризма до 1 года. Ни у одного из детей не отмечено мукозита II–IV степени. Тяжелые инфекционные осложнения в ранний посттрансплантационный период наблюдались только у 2 реципиентов.

Причиной смерти 1 пациента после неродственной алло-ТГСК на +120 сут явилась острая РТПХ IV ст, осложненная сепсисом и рефрактерным клостридиальным колитом. Острая РТПХ с поражением кожи 1 ст. развилась у 1, хроническая ограниченная РТПХ с поражением кожи наблюдалась также у 1 ребенка. Вторичного отторжения трансплантата, развития рецидива заболевания не зафиксировано.

Заключение. Проведение родственной алло-ТГСК у детей с тяжелой и сверхтяжелой формами ПАА в первой линии терапии является эффективным методом лечения, не вызывающим тяжелых осложнений, низкой частотой развития острой и хронической РТПХ. Результаты неродственной трансплантации в случае неудачи комбинированной ИСТ сопряжены с более высоким риском развития РТПХ и инфекционных осложнений.

Рисунок 1. Общая выживаемость у детей с приобретенной апластической анемией после алло-ТГСК



Зубарева Л. М.¹, Донсков С. И.², Гапонова Т. В.³, Ильичев В. Н.⁴, Игнатова Н. Б.⁴, Васильев Н. И.¹, Михайлова Н. М.¹

АДСОРБЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ГРУППСПЕЦИФИЧЕСКОГО А-АНТИГЕНА ЭРИТРОЦИТОВ И ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ БОЛЬНЫХ ОРВИ COVID-19

¹ОГБУЗ «Смоленский центр крови», ²ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», ³ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ⁴ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»

Введение. В предыдущих исследованиях нами было установлено, что ОРВИ COVID-19 в Российской Федерации, так же как в других странах, существенно чаще развивается у лиц, имеющих группу крови А(II).

Цель работы. Сравнить адсорбционную активность эритроцитов и легочной ткани больных ОРВИ COVID-19, содержащих группоспецифический А-антиген, с аналогичными показателями неинфицированных больных. Основанием для исследования послужило наше предположение о том, что вирус SARS-CoV-2 имеет рецепторы, распознающие группоспецифические Аполисахариды человека подобно α-изогемагглютиниnam, адсорбирующимся на эритроцитах и других тканях, имеющих антиген А. Известно, что некоторые вирусы, например цитоплазматический вирус Sendai, обладают способностью агглютинировать эритроциты человека.

Материалы и методы. Исследовали содержащие А-антиген эритроциты и ткань легкого 42 больных ОРВИ COVID-19, умерших от этого заболевания, в том числе 28 пациентов, имевших группу крови А(II), 10 — А₂(II) и 4 — АВ(IV). Контрольную группу составили 7 неинфицированных больных, умерших от инфаркта и инсульта, из них 6 имели группу крови А(II), 1 — А₂(II). Адсорбцию антител проводили путем смешивания 0,3 мл эритроцитов или измельченной ткани легкого, трижды отмытых физиологическим раствором, и 0,3 мл стандартной изогемагглютинирующей сыворотки анти-А с титром антител 1:32, 1:64 или 1:128. После инкубации смеси в течение 10 мин. при температуре +3...+5 °С супернатант титровали стандартными эритроцитами А(II).

Результаты и обсуждение. Адсорбционная активность эритроцитов и ткани легкого больных коронавирусной инфекцией и интактных

пациентов существенно не отличалась. Исходный титр контрольных сывороток, 1:32 — 1:128, после адсорбции эритроцитами или тканью легкого инфицированных и неинфицированных больных, имевших группу крови А(II), снижался до 0–1:8, больных, имевших группу крови А₂(II), — до 1:2–1:64. Титры антител после адсорбции материалом инфицированных больных, имевших группу крови АВ(IV), соответствовали аналогичным показателям больных, имевших группу крови А(II), — от 0 до 1:8. Адсорбционная активность эритроцитов была в большинстве случаев выше, чем ткани легкого, на 1–2 ступени во всех группах обследованных. Наличие или отсутствие в фенотипе больных антигена D не сказывалось на адсорбционной активности исследуемой ткани.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о том, что адсорбционная активность группоспецифического полисахарида А как у инфицированных вирусом SARS-CoV-2, так и у неинфицированных одинакова. Можно полагать, что вирус SARS-CoV-2 не имеет рецепторов, аналогичных α-изогемагглютиниnam человека. Таким образом, инфицирование этим вирусом преимущественно лиц А(II) вряд ли обусловлено повышенной тропностью вируса SARS-CoV-2 именно к группоспецифическому А-полисахариду, а скорее, зависит от другого фактора или факторов, коррелирующих с групповой принадлежностью. В частности, остается невыясненным, содержит ли вирус SARS-CoV-2 мимикрирующие компоненты, подобные группоспецифическому полисахариду А, что могло бы объяснить повышенную частоту группы крови А(II) среди инфицированных.

Ибрагимов А. М.¹, Баранова О. Ю.², Кичигина М. Ю.², Рогожин Д. В.², Сенченко М. А.², Гришина И. В.³, Исакова А. А.⁴,
Антипова А. С.², Тумян Г. С.²

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НИВОЛУМАБА В ЛЕЧЕНИИ САРКОМЫ ИЗ ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

¹НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ⁴ФГАОУ «ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Саркома из фолликулярных дендритных клеток (СФДК) является крайне редким злокачественным заболеванием, происходящим из фолликулярных дендритных клеток первичных и вторичных фолликулов лимфатических узлов. В отечественной и зарубежной литературе описания СФДК ограничиваются сериями отдельных клинических наблюдений. Прогноз СФДК остается крайне неблагоприятным и требует поиска новых мишеней для лекарственного воздействия. По данным недавно проведенных исследований, молекулярно-генетический и иммуногистохимический профиль опухолевых клеток при СФДК в ряде случаев может характеризоваться высокой экспрессией лиганда программированной клеточной смерти 1 (PD-L1), а также мутацией BRAFV600E.

Цель работы. Изучить экспрессию PD-L1 и мутацию BRAFV600E в опухолевой ткани больного СФДК и оценить возможность применения новых препаратов в зависимости от полученных результатов.

Материалы и методы. Мужчина 34 лет обратился к врачу в ноябре 2022 года с жалобами на выраженную одышку в покое, отеки лица и верхних конечностей, лихорадку. При обследовании обнаружены 3 массивных опухолевых образования переднего и заднего средостения с максимальными размерами более 8 см каждый с врастанием в перикард и развитием двустороннего гидроторакса и гидроторакса. При гистологическом анализе опухоли выявлено новообразование, состоящее из солидных полей неопластических клеток овоидной, округлой и неправильной формы с округлыми, умеренно гиперхромными ядрами; клетки фокально формируют завихрения, среди описанных клеток видны мелкие лимфоциты. Митотическая

активность низкая. При ИГХ-исследовании имеет место диффузная экспрессия клетками CD21, CD23, CD35, EMA, Podoplanin, Vimentin, CD99, слабая CD117, отсутствие экспрессии panCK, EBER, CK20, CD34, TdT, CD20, CK19, PAX-8, CD5, PLAP, Chromogranin, S100, CD30. Отдельно был определен PD-L-статус опухоли: клеточность образца — более 100 клеток опухоли, Combined Positive Score — 100, TPS — 95%, IC — 5%. Таким образом, был сформулирован диагноз — саркома из фолликулярных дендритных клеток с высокой экспрессией PD-L1. При молекулярно-генетическом исследовании в 597–601 кодонах 15-го экзона гена BRAF мутации не обнаружено.

Результаты и обсуждение. В качестве инициального противоопухолевого лечения был выбран лекарственный метод. Проведение хирургического лечения и лучевой терапии не представлялось возможным в связи с распространенностью опухоли. До получения окончательных результатов обследования был проведен 1-й курс ХТ по схеме AIM (Доксорубин, Ифосфomid), далее лечение продолжено по схеме EPOCH (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин) + Ниволумаб (в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели). После 2 курсов ХТ и 4 введений Ниволумаба состояние больного значительно улучшилось, была достигнута частичная ремиссия (по критериям RECIST) с сокращением размеров опухоли более чем на 50%.

Заключение. Применение Ниволумаба показало свою непосредственную эффективность при СФДК, однако требуется дальнейшее наблюдение и накопление материала для серьезных выводов. Представляется целесообразным определение экспрессии PD-L1 всем больным с СФДК.

Ибрагимов А. М.¹, Баранова О. Ю.², Антипова А. С.², Палладина А. Д.², Купрышина Н. А.², Колбацкая О. П.², Тумян Г. С.²,
Исакова А. А.³, Шпирко В. О.²

ИНОТУЗУМАБ ОЗОГАМИЦИН В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНОГО ТЕЧЕНИЯ В-КЛЕТОЧНЫХ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ. ОПЫТ НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ³ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Среди пациентов с рецидивами или резистентным течением В-клеточных острых лимфобластных лейкозов (р/р В-ОЛЛ) частота повторных ремиссий при использовании стандартных схем химиотерапии составляет 18–44%, при этом длительность ответа короткая. Главной терапевтической целью для больных является достижение ремиссии с длительностью, достаточной для подготовки больного к алло-ТГСК. Исследование III фазы INO-VATE показало, что использование иммуноконъюгата Инотузумаба Озогамицина (Ино-О) приводит к двукратному увеличению частоты полных ответов и достижению более высокой частотой МОБ-негативного статуса по сравнению со стандартной противоопухолевой терапией.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность иммунотерапии инотузумабом озогамицином у пациентов с р/р В-ОЛЛ.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с сентября 2021 г. по ноябрь 2023 г. терапия Ино-О проведена 18 пациентам в возрасте старше 18 лет. Распределение по полу было равным. Средний возраст больных 32 года (диапазон 21–66 лет). Инфильтрация костного мозга бластными клетками составляла в среднем 54% (колебания 2%–84%). У всех пациентов при иммунофенотипировании выявлена экспрессия CD22 на бластных клетках. К началу терапии Ино-О у 4 (21%) пациентов были экстрамедуллярные очаги поражения, у 1 (6%) больного нейтролейкемия. Ph-негативный вариант диагностирован у 17 (94%) больных, Ph-позитивный у 1 (6%). Кандидатами для проведения алло-ТГСК являлись 15 (82%) пациентов. Пред началом Ино-О

пациентам в среднем были проведены 3 линии предшествующей терапии (от 2 до 6), из них 3 (17%) больным — алло-ТГСК. К моменту данного анализа 3 пациента находятся в процессе 1-го курса индукционной терапии Ино-О.

Результаты и обсуждение. Непосредственный эффект с достижением полной клинико-гематологической ремиссии составил 84% (у 12 из 15), МОБ-негативный статус констатирован у 78% (у 11 из 15) пациентов. Большинство ремиссий были достигнуты после 1-го курса 71% (у 11 из 15) больных. Прогрессирование после 1-го курса отмечено у 2 (12%) пациентов, после 2-го курса у 1 (6%). Алло-ТГСК выполнена 8 (50%) пациентам. При медиане наблюдения 9 месяцев, живы на момент проведения анализа 15 (82%) пациентов. На фоне прогрессирования основного заболевания погибли 2 (12%) больных, в раннем посттрансплантационном периоде 1 (6%). У 2 (12%) пациентов диагностирована конверсия МОБ статуса через 13 мес., 16 мес.; у 1 (6%) больного развернутый рецидив заболевания через 8 месяцев от окончания терапии. Осложнения III–IV ст. по шкале СТС АЕ наблюдалось у 4 (23%) пациентов и были представлены индуцированной миелосупрессией. Печеночная токсичность I–II ст. отмечалась у 6 (32%) пациентов. Случаев веноокклюзионной болезни не зарегистрировано ни на терапии Ино-О, ни после алло-ТГСК.

Заключение. Инотузумаб озогамицин показал высокую эффективность у взрослых пациентов с р/р В-ОЛЛ, с высоким уровнем достижения МОБ-негативного статуса, при приемлемых показателях токсичности.

Иваногло Н. М., Крылова Т. В., Шапошникова И. В., Козак С. С.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ КОМПОНЕНТАМИ ДОНОРСКОЙ КРОВИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр крови»

Введение. Основной задачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Пензенский областной клинический центр крови» (далее — Центр крови) является обеспечение пациентов лечебных учреждений Пензенской области необходимым количеством безопасных и эффективных компонентов крови. С 2020 года в условиях всемирной пандемии коронавирусной инфекции и введением с 16 марта 2020 года постановлением Губернатора Пензенской области режима повышенной готовности в Центре крови предпринимаются дополнительные меры по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции и охраны здоровья как доноров, так и сотрудников учреждения. Несмотря на изменившиеся условия, заготовка крови и ее компонентов осуществляется в соответствии с ежегодным государственным заданием и учетом заявленных потребностей лечебных учреждений (далее — ЛУ).

Цель работы. Выявить закономерности заготовки и выдачи компонентов донорской крови в условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Проанализированы данные мониторинга показателей службы крови по соответствующим месяцам (с января по октябрь) и нарастающему итогу 2020 и 2021 годов.

Результаты и обсуждение. Заготовка и выдача компонентов донорской крови в 2021 году выросли по всем позициям. Рост заготовки: эритроцитсодержащие компоненты на 17,8%, плазма на 10,8%, тромбоциты на 48,6%. При оценке структуры выданных компонентов обращает внимание очевидный рост потребности ЛУ в плазме

(преимущественно антиковидной) и тромбоцитном концентрате. Рост выдачи: эритроцитсодержащие компоненты на 20,5%, плазма на 44,6%, тромбоциты на 48%.

Заключение. В условиях пандемии оказание экстренной медицинской помощи ЛУ осуществляется в полном объеме и безотлагательно. Плановая медицинская помощь сокращена в соответствии с перепрофилированием коечного фонда под лечение COVID-19. Таким образом, потребность ЛУ в компонентах донорской крови находится в прямой зависимости от эпидемиологической обстановки. При стабилизации ситуации с распространением новой коронавирусной инфекции и восстановлением профильной деятельности ЛУ, наблюдается рост заявленных объемов всех категорий компонентов. Благодаря своевременно принятым мерам Центру крови удалось сохранить донорский контингент и обеспечить потребность ЛУ в полном объеме.

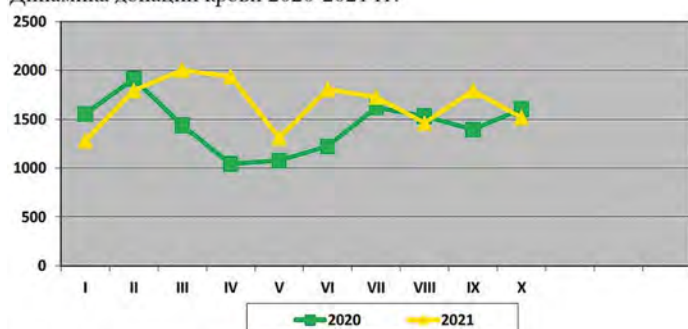
Таблица 1. Заготовка за 10 месяцев 2020–2021 гг.

Компоненты	Эритроцитсодержащие компоненты	Плазма	Тромбоциты
10 месяцев 2020	3869	4708	1854
10 месяцев 2021	4558	5216	2755
Рост%	17,8	10,8	48,6

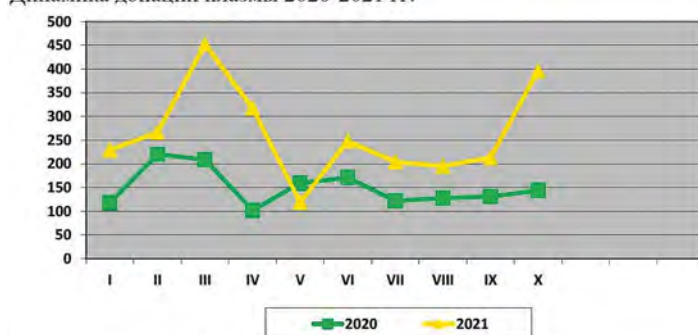
Таблица 2. Выдача за 10 месяцев 2020–2021 гг.

Компоненты	Эритроцитсодержащие компоненты	Плазма	Тромбоциты
10 месяцев 2020	3674	2975	1860
10 месяцев 2021	4428	4302	2753
Рост %	20,5	44,6	48

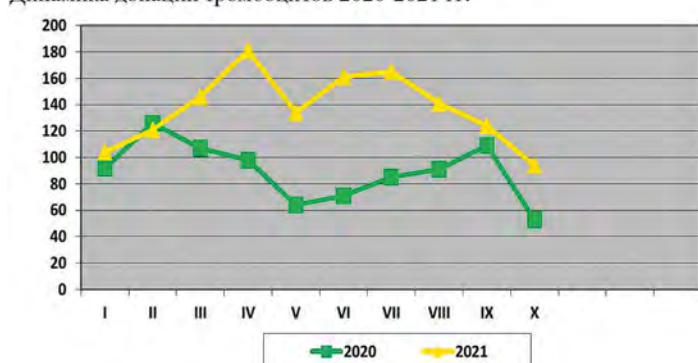
Динамика донаций крови 2020–2021 гг.



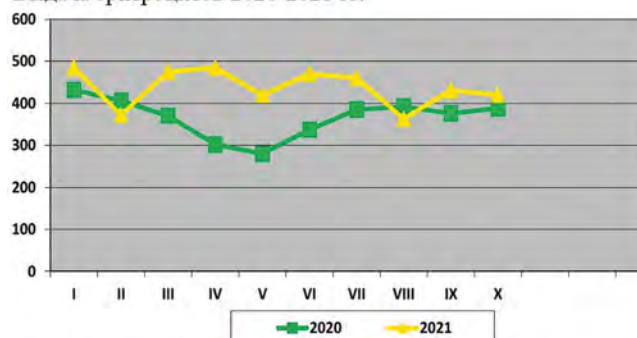
Динамика донаций плазмы 2020–2021 гг.



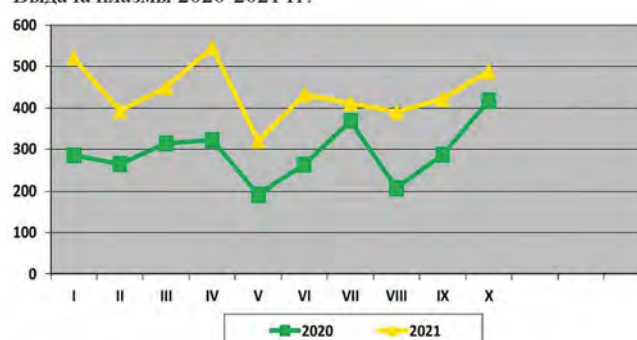
Динамика донаций тромбоцитов 2020–2021 гг.



Выдача эритроцитов 2020–2021 гг.



Выдача плазмы 2020–2021 гг.



Выдача тромбоцитов 2020–2021 гг.

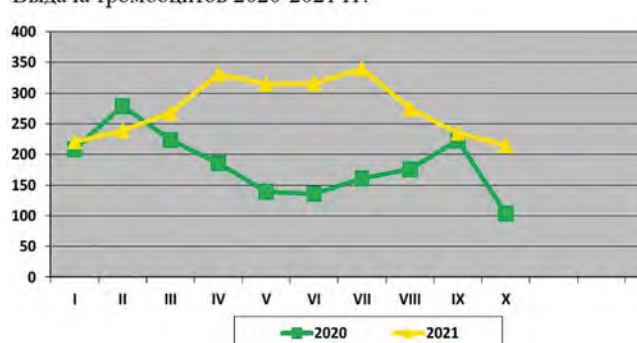


Рис.

Иваногло Н. М., Крылова Т. В., Шапошникова И. В., Козак С. С.

ИЗМЕНЕНИЕ НОМЕНКЛАТУРЫ ЭРИТРОЦИТОСодержащих СРЕД, ПЕРЕЛИТЫХ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2021–2023 ГОДЫ

ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр крови»

Введение. Переливание компонентов донорской крови наряду с терапевтическим эффектом всегда несет угрозу развития посттрансфузионных осложнений. При выборе эритроцитсодержащей среды (ЭСС) необходимо помнить, что инфекционная и иммунологическая безопасность компонентов донорской крови является важнейшим принципом гемотрансфузий. В Пензенском областном клиническом центре крови ЭСС получают путем центрифугирования заготовленной цельной донорской крови с удалением максимального количества плазмы, с последующим введением добавочных растворов, в ряде случаев с удалением лейкотромбоцитарного слоя или предварительной лейкофильтрацией. В последние годы для снижения риска развития посттрансфузионных реакций и осложнений (аллоиммунизации антигенами донорской крови, пирогенного действия содержащихся в ней цитокинов и развития болезни «трансплантат против хозяина» при наличии жизнеспособных донорских лимфоцитов) и обеспечения стандартов оказания медицинской помощи при заготовке ЭСК предпочтение отдается средам с повышенной иммунологической и инфекционной безопасностью (эритроцитной взвеси, эритроцитной взвеси, подвергнутой лейкоредукции, отмытым эритроцитам).

Цель работы. Анализ изменений номенклатуры и объемов ЭСС, переливаемых в лечебных учреждениях (ЛУ) Пензенской области за 2021–2022 годы и 9 месяцев 2023 года.

Материалы и методы. Обработка информации, представленной ЛУ в форме статистического учета и отчетности № 64, и протоколов отчетных форм по передаче в ЛУ компонентов донорской крови в Автоматизированной информационной системы трансфузиологии (АИСТ).

Результаты и обсуждение. Проведен анализ данных отчетных форм за 2021–2022 годы и 9 месяцев 2023 года. За период отмечается значительное снижение доли переливаний эритроцитной массы

от общего объема переливаемых ЭСС (2021 год — 39%, 2022 — 14%, 9 месяцев 2023 года — 1,5%), и рост доли объемов переливаний ЭСС с улучшенными характеристиками (эритроцитная взвесь: 2021 год — 23%, 2022 — 47%, 9 мес. 2023 — 47%; эритроцитная взвесь с удаленным лейкотромбоцитарным слоем: 2021 год — 20%, 2022 — 24%, 9 мес. 2023 — 33%; эритроцитная взвесь лейкоредуцированная: 2021 год — 18%, 2022 — 15%, 9 мес. 2023 — 18,5% (рисунок). За 3 года доля объемов переливаний ЭСС с улучшенными характеристиками выросла с 61% до 98%.

Заключение. При гемотрансфузиях в ЛУ Пензенской области прослеживается четкая тенденция отказа от переливаний эритроцитной массы в пользу ЭСС с улучшенными реологическими свойствами и повышенной иммунологической и инфекционной безопасностью.

Динамика переливаний эритроцитсодержащих сред (2021 год – 9 месяцев 2023 года)

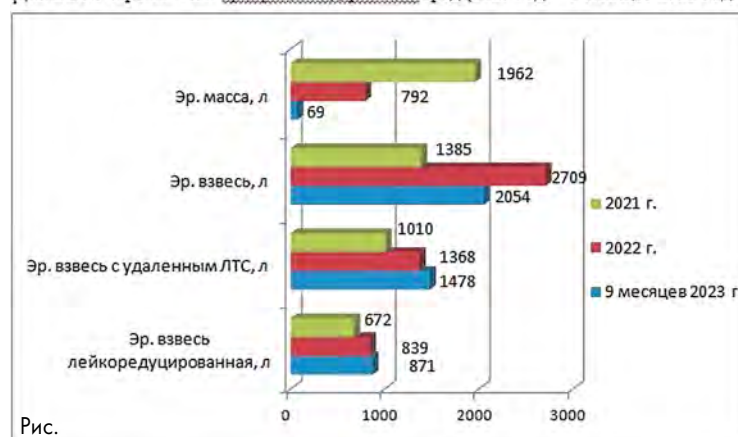


Рис.

Иванчей О. С., Моор Ю. В.

АНАЛИЗ ВЫДАЧИ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ ИЗ ГБУЗ НСО «НКЦК» ЗА ПЕРИОД 2017–2022 гг.

ГБУЗ НСО «НКЦК»

Введение. Многочисленными исследованиями доказано, что вирус, вызывающий COVID-19, в 35% случаев приводит к развитию тромбоцитопении. Значимость снижения тромбоцитов в различных исследованиях отличается, а достоверные сведения о тромбоцитопении в отдаленном периоде отсутствуют.

Цель работы. Оценить динамику выдачи концентрата тромбоцитов (КТ) за период 2017–2022 гг. как косвенный показатель увеличения количества пациентов, нуждающихся в трансфузии КТ.

Материалы и методы. Для проведения анализа использовались данные годовых и месячных отчетов ГБУЗ НСО «НКЦК», данные Журнала приема заявок.

Результаты и обсуждение. По результатам анализа годовых отчетов было выявлено, что до пандемии новой коронавирусной инфекции выдача КТ в период 2017–2019 гг. сохранялась на уровне $5622,67 \pm 57,3$ терапевтических доз (т.д.) в год. Однако, с 2020 г. по 2022 г., наблюдается увеличение выдачи — на 21,7%, 18,5% и на 10,5% соответственно. Терапевтическая доза КТ, выпускаемая ГБУЗ НСО «НКЦК», составляет $2,5 \times 10^{11}$ клеток/дозе. Анализ выдачи КТ в зависимости от профиля пациентов показал, что увеличение наблюдалось преимущественно за счет гематологических больных. Динамика выдачи за период 2019–2022 гг. составила: 2632 т.д., 3121 т.д. (прирост на 18,6%), 3970

т.д. (+ 27,2%), 4789 т.д. (+20,6%) соответственно. Также существенно увеличился показатель выдачи КТ на 1 гематологическую койку в Новосибирской области с 2019 по 2022 г. (15,02 т.д., 20,8 т.д., 24,6 т.д., 29,7 т.д. соответственно). Обеспеченность заявок за весь анализируемый период составила 100%. В отделениях общего профиля 64,9% пациентов составляли пациенты с установленными онкологическими диагнозами, которым трансфузии КТ требовались в межкурсовый период, после химио-, лучевой терапии или в качестве подготовки к оперативному или химиотерапевтическому лечению. При анализе заявок видно, что число онкологических пациентов, нуждающихся в трансфузии КТ, увеличилось на 28,9% в период 2020–2022 гг. по сравнению с периодом 2017–2019 гг., однако количество требуемого КТ на 1 пациента снизилось и достоверных различий между периодами 2017–2019 и 2020–2022 гг. не выявлено.

Заключение. Данные НКЦК свидетельствуют, что потребность в КТ имеет положительную динамику, в основном, за счет гематологических пациентов, наибольшее увеличение потребности отмечено в период 2022–2022 гг. (на $16,9 \pm 2,2\%$), что, возможно, имеет связь с новой коронавирусной инфекцией. Необходимо дальнейшее изучение механизмов развития тромбоцитопении при COVID-19, в том числе в отдаленный период.

Игнатова Е. Н., Тихомиров Д. С., Демин М. В., Туполева Т. А.

СОЧЕТАННАЯ ВГВ- И ВГС-ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пациенты с заболеваниями системы крови являются группой риска инфицирования вирусами гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС). У некоторых пациентов маркеры двух вирусов выявляются одновременно и может наблюдаться явление вирусной интерференции.

Цель работы. Проанализировать спектр маркеров сочетанной ВГВ- и ВГС-инфекции у пациентов с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Включены 1186 пациентов (м/ж — 640/546, медиана возраста 44 г. (18–85)) НМИЦ гематологии с заболеваниями системы крови. В крови пациентов однократно тестировали маркеры ВГВ и ВГС: ДНК ВГВ, РНК ВГС, HBsAg, анти-HBcore, анти-HBcore IgM, анти-ВГС. При получении положительного результата на ДНК ВГВ или РНК ВГС измеряли вирусную нагрузку.

Результаты и обсуждение. Доля пациентов, у которых одновременно выявлены маркеры ВГВ и ВГС, составила 9,53% (113 из 1186). При этом, у всех пациентов данной категории были выявлены анти-HBcore и анти-ВГС, которые свидетельствуют о факте перенесённой инфекции. Медиана возраста пациентов этой когорты составила 46 лет (25–74), что не отличалось от общей группы пациентов, включённых в исследование, а соотношение мужчин и женщин было 95/18. Этот факт можно объяснить преобладанием в данной когорте пациентов с гемофилией А или В — 65,49% (74 из 113). Реже сочетанная инфекция наблюдалась у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови — 26,55% (30 из 113), ещё реже у пациентов с заболеваниями системы крови неопухолевого генеза — 7,96% (9

из 113). Помимо анти-HBcore и анти-ВГС в крови пациентов выявлялись маркеры острой фазы инфекции. РНК ВГС обнаружена почти у половины пациентов (46,9%, $n=53$), ДНК ВГВ выявлена у 7,08% ($n=8$), HBsAg — у 7,08% ($n=8$). Анти-HBcore-IgM выявлены у 9,74% ($n=11$), при этом у 3,54% ($n=4$) — в сочетании с HBsAg и ДНК ВГВ, а у 6,2% ($n=7$) — был единственным маркером острой ВГВ-инфекции. Вирусная нагрузка варьировала в широком диапазоне. Низкая концентрация РНК ВГС (менее 105 МЕ/мл) выявлена у 21,15% (11 из 52) пациентов, а высокая — у 78,85% (41 из 52). В то же время, низкая концентрация ДНК ВГВ (менее 104 МЕ/мл) обнаружена у 71,43% (5 из 7) пациентов, высокая — у 28,57% (2 из 7). Одновременная репликация обоих вирусов (наличие ДНК ВГВ и РНК ВГС) зафиксирована только у одного пациента. При этом концентрация вирусных геномов у него в крови составила менее 150 МЕ/мл для ДНК ВГВ и $7,5 \times 10^6$ МЕ/мл для РНК ВГС. Таким образом, РНК ВГС при сочетанной инфекции выявлялась чаще, чем ДНК ВГВ, и была в высокой концентрации. Можно предположить, что это объясняется явлением интерференции вирусов.

Заключение. У пациентов с заболеваниями системы крови одновременная детекция маркеров ВГВ и ВГС в 5,28 раза чаще наблюдалась у мужчин, чем у женщин, что связано с преобладанием в данной когорте пациентов с диагнозом гемофилия (65,48%). В результате интерференции вирусов наблюдается преобладание репликации одного вируса над другим: 46,02% случаев (52 из 113) для ВГС против 6,19% (7 из 113) для ВГВ, $p=0,001$.

Ионова Т. И.¹, Никитина Т. П.¹, Порфирьева Н. М.², Пройдаков А. В.³, Лыжурова Е. В.³, Володичева Е. М.⁴, Мхитарян Л. А.⁵, Мартынова Ю. П.⁶, Читанова Т. В.⁶, Есеева Н. Б.⁷, Иванова М. О.⁸, Поспелова Т. И.⁹, Лямкина А. С.⁹, Ломаиа Е. Г.¹⁰, Лазорко Н. С.¹⁰, Новоселов К. П.¹¹, Князева Е. А.¹¹, Кулагин А. Д.⁸

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ (ИП) И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ РУКСОЛИТИНИБОМ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

¹Межнациональный центр исследования качества жизни; КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ, ²Межнациональный центр исследования качества жизни, ³Коми республиканский клинический онкологический диспансер, ⁴Тюльская областная клиническая больница, ⁵Клиника Башкирского государственного медицинского университета, ⁶Клинический онкологический диспансер № 1 МЗ Краснодарского края, ⁷Ульяновская областная клиническая больница, ⁸ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, ⁹Городская клиническая больница № 2 г. Новосибирска, ¹⁰НМИЦ им. В.А. Алмазова, ¹¹Новгородская областная клиническая больница

Введение. У значительной доли больных ИП имеются разнообразные симптомы, которые приводят к существенному ухудшению качества жизни. Важным критерием эффективности терапии ИП, помимо клинического ответа и безопасности лечения, является качество жизни пациента.

Цель работы. Изучение изменений качества жизни и симптомов у больных ИП в процессе терапии руксолитинибом, а также оценка эффективности и безопасности терапии в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В многоцентровое наблюдательное исследование включали взрослых больных ИП, которые имели показания к терапии руксолитинибом. Пациенты заполняли опросники SF-36 и MPN10 до начала терапии, через 1, 3, 6, 9 и 12 мес после начала лечения. Клинический ответ оценивали в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению Ph⁺ МПН (2020). НЯ оценивали по шкале CTCv4.0. Уменьшение суммарного показателя по MPN10 в процессе лечения на >50% рассматривали как ответ, связанный с уменьшением симптомов. Статистический анализ проводили с использованием t-критерия Стьюдента, критерия Манна — Уитни и обобщенных оценочных уравнений (GEE).

Результаты и обсуждение. В промежуточный анализ включены 39 больных ИП из 9 ЛПУ в РФ (средний возраст — $57,4 \pm 14,1$ года, 53,8% — мужчины). Медиана (Q1; Q3) длительности ИП — 48,3 мес (10,9; 88,4). Группу промежуточного/высокого риска составили 71,8% пациентов, низкого риска — 28,2%. У 84,6% пациентов была спленомегалия. У 71,8% пациентов отсутствовал ответ на предшествующую

терапию, у 28,2% — непереносимость предшествующей терапии. До начала терапии руксолитинибом большинство показателей качества жизни пациентов по данным опросника SF-36 было существенно ниже, чем у условно-здоровых респондентов ($p<0,05$). Самые низкие показатели наблюдали по шкалам общего здоровья ($38,3 \pm 18,6$), ролевого физического функционирования ($42,0 \pm 42,5$) и жизнеспособности ($48,6 \pm 21,6$). Более половины пациентов испытывали существенно выраженные (> 3 баллов по шкале 0–10) слабость (72,7%), снижение активности (60,6%), ночную потливость (54,6%) и боль в костях (51,5%). При медиане длительности терапии 3 мес (1; 12) ответ зарегистрирован у 96,4% пациентов из числа тех, у кого оценивали ответ ($n=28$); медиана срока достижения ответа — 2,5 мес (1; 3). НЯ 1–2 ст. зарегистрированы у 15,2% больных (анемия, тромбоцитопения, усталость, слабость, боли в животе, сыпь). На фоне терапии в течение 12 мес выявлено существенное улучшение показателей по всем шкалам SF-36 (GEE, $p<0,001$), в большей степени — для ролевого физического функционирования (в 2,2 раза), общего здоровья (в 2 раза), жизнеспособности (в 1,9 раза) и психического здоровья (в 1,8 раза). Установлено значительное снижение интенсивности всех симптомов по MPN10 (GEE, $p<0,001$). Ответ на лечение, связанный с уменьшением симптомов (уменьшение MPN10 на > 50%), достигнут у 75,8% пациентов.

Заключение. Показано, что терапия руксолитинибом у больных ИП в условиях реальной клинической практики эффективна, безопасна и сопровождается значительным улучшением всех аспектов качества жизни пациентов и уменьшением актуальных симптомов.

Исаева Н. В., Зорина Н. А., Утемов С. В., Попонина Е. А.

ОЦЕНКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЕМОПОЭЗА У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА»

Введение. Для пациентов с множественной миеломой (ММ) критическим периодом в ходе терапии является восстановление гемопоэза после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Кинетика восстановления кроветворения после ауто-ТГСК может зависеть от количественных и качественных характеристик трансплантата.

Цель работы. Оценить параметры восстановления гемопоэза и потребность в гемотрансфузиях у пациентов с ММ после ауто-ТГСК в зависимости от характеристик трансплантационного биоматериала.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ восстановления гемопоэза после первой ауто-ТГСК у 118 пациентов с ММ (медиана возраста — 55 лет). Оптимальной дозой для ауто-ТГСК считали содержание гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) > 5,0×10⁶ на кг веса пациента, субоптимальной — <5,0×10⁶ (табл.). Процент жизнеспособных (7-ААД-негативных) ядродержащих клеток (ЯСК) в биопродукте рассматривали как самостоятельный параметр качества трансплантата. Лейкоконтраты замораживали с конечной концентрацией диметилсульфоксида (ДМСО) 5%, после

размораживания их переливали как отмытыми (73,7%) от криопротектора, так и без отмывания (26,3%). Определяли сроки восстановления показателей гемограммы после ауто-ТГСК: лейкоцитов более 1×10⁹/л и удержания в течение трех дней подряд числа тромбоцитов не менее 25×10⁹/л. Учитывали число лечебных доз концентрата тромбоцитов (КТ) и эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК). Трансфузию КТ проводили с профилактической целью при числе тромбоцитов менее 10×10⁹/л, при геморрагическом синдроме и/или лихорадке — менее 20×10⁹/л. Показанием к трансфузии ЭСК пациентам считали концентрацию гемоглобина менее 70 г/л, гематокрита менее 21%, с анемическими жалобами — гемоглобина менее 90 г/л или гематокрита — менее 29%. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала, для статистического анализа использовали критерий Ван дер Вардена, различия считали достоверными при *p*<0,05.

Результаты и обсуждение. Длительность восстановления числа лейкоцитов и тромбоцитов у всех больных ММ укладывалась в общепринятые временные интервалы и не зависела от дозы пересаженных ГСК (табл.). Пациентам после трансплантации субоптимальной дозы ГСК потребовалось большее количество трансфузий КТ для достижения самостоятельного удержания необходимого числа тромбоцитов, чем пациентам с оптимальной дозой (*p*=0,020). Трансфузии ЭСК выполнены 17 (14,4%) больным, число перелитых доз ЭСК при разных дозах ГСК оказалось сопоставимым. Жизнеспособность ЯСК не отразилась на показателях ранней реконституции гемопоэза. Отмывание лейкоконцентратов от ДМСО не привело к потере числа ГСК и не повлияло на сроки восстановления гемопоэза.

Заключение. Параметры восстановления гемопоэза после ауто-ТГСК у пациентов с ММ не различались после трансплантации оптимальных и субоптимальных доз ГСК, а также при разной жизнеспособности размороженных ЯСК. При снижении количественных характеристик ГСК-содержащего трансплантата увеличивалась потребность в трансфузиях КТ. Отмывание трансплантатов от ДМСО, выполняемое для снижения органной токсичности криоконсерванта, не меняло кинетику восстановления кроветворения.

Таблица – Зависимость показателей восстановления гемопоэза у пациентов с ММ после аутоТГСК от характеристик трансплантата

	Длительность восстановления числа лейкоцитов, сут.	Длительность восстановления числа тромбоцитов, сут.	Число трансфузий КТ
	Me (Q ₁ ; Q ₃)		
Доза ГСК, абс., × 10 ⁶ /кл. на кг веса пациента:			
- >5,0 (n = 66)	13,0 (12,0; 14,0)	14,0 (12,8; 16,0)	1,0 (0,0; 1,0)
- <5,0 (n = 52)	13,5 (13,0; 14,0)	15,0 (13,0; 19,5)	2,0 (1,0; 2,9) <i>p</i> = 0,020
Жизнеспособность ЯСК:			
- > 70 % (n = 77)	13,0 (12,0; 14,0)	14,0 (12,0; 20,0)	1,0 (0,0; 2,0)
- <70 % (n = 41)	13,0 (12,0; 14,0)	15,0 (13,0; 18,0)	1,0 (1,0; 1,3)
Обработка после размораживания:			
- отмывание (n = 87)	13,0 (12,0; 14,0)	14,0 (12,5; 20,0)	1,0 (0,0; 2,0)
- без отмывания (n = 31)	14,0 (13,0; 15,0)	15,0 (13,0; 19,0)	1,0 (1,0; 1,0)

Исинова Г. А., Соколов А. Н., Алешина О. А., Котова Е. С., Васильева А. Н., Кашлакова А. И., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Паровичникова Е.Н.

ПРИМЕНЕНИЕ БЛИНАТУМОБА И ВЕНЕТОКЛАКСА У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМИ ФОРМАМИ (p/p) Rh-НЕГАТИВНОГО В-КЛЕТОЧНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА (Rh- В-ОЛЛ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В поиске оптимальных терапевтических решений в лечении p/p Rh-» В-ОЛЛ рассматриваются различные комбинации моноклональных антител с таргетными агентами с точками приложения, определяемыми молекулярно-генетическим профилем. Успешный опыт применения биспецифического анти-CD3/анти-CD19 моноклонального антитела блинатумомаба в сочетании с ингибитором BCL-2 венетоклаксом представлен в литературе описанием лишь единичных клинических случаев (кл.сл.).

Цель работы. Представить клинические случаи применения терапии блинатумомабом в сочетании с венетоклаксом у больных с p/p Rh- В-ОЛЛ.

Материалы и методы. Кл.сл. 1: М, 17 лет. В сентябре 2017 г. был установлен диагноз Rh- ВП-ОЛЛ. Проведено лечение по протоколу ОЛЛ-МБ-2015, достигнута ремиссия. В мае 2020 года в общем анализе крови (ОАК) выявлен лейкоцитоз 51,8×10⁹/л, анемия — гемоглобин (Hb) 113 г/л, тромбоцитопения 50×10⁹/л; в костном мозге (к/м) 94,8% бластных клеток (бл.кл.). При иммунофенотипировании (ИФТ) установлен ВП-ОЛЛ. При стандартном цитогенетическом

исследовании (СЦИ) обнаружен клон с комплексным кариотипом: 38~46, XY, -13, +t, +2~3mar, inc[ср6]. При FISH делеция17p, перестройки генов с вовлечением локусов *MLL/11q23*, *CRFL2*, *ZNF584*, *ABLL1*, *ABL2*, *PDGFR-b*, *PDGFR-a*, *JAK2*, *E2A*, транслокация t(9;22)(q34;q11) не выявлены. Установлен ранний рецидив В-ОЛЛ (В-II). Проведен блок F1 по протоколу ALL-REZBFM-2002, ремиссия не достигнута (в к/м 95% бл.кл.). В июле 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» был подтвержден рецидив Rh-» ВП-ОЛЛ, с комплексным кариотипом. В ОАК лейкоцитоз 51,7×10⁹/л, анемия — Hb 106 г/л, тромбоцитопения 32×10⁹/л. Кл.сл. 2: М, 39 лет. В мае 2022 года поступил в ФГБУ «НМИЦ гематологии». В ОАК гиперлейкоцитоз 466×10⁹/л, бл.кл. 80% анемия — Hb 54 г/л, тромбоцитопения 22×10⁹/л. В к/м 89% бл. кл. При ИФТ — В-ОЛЛ, NG2+. По данным СЦИ кариотип 46,XY,t(4;11)(q21;q23)[3]; при FISH в 98% ядер t(4;11)(q21;q23) *MLL/11q23*. Установлен Rh- В-ОЛЛ, t(4;11)(q21;q23) *MLL/11q23*.

Результаты и обсуждение. Клинический случай 1: С июля по август 2020 был проведен 1 курс терапии по программе Блинатумомаб (28 мг/сут, дни 1–28), Венетоклакс (200 мг/день, дни 128).

На 28 день курса в к/м 77,6% бл. кл. Терапия оказалась неэффективной. Дальнейшая терапия по программе ICE, CAR-T терапия также были безуспешны. Пациент погиб от прогрессии основного заболевания. Клинический случай 2: С мая по август 2022 проводилась терапия по протоколу ОЛЛ-2016. На 70-й день протокола установлено рефрактерное течение заболевания. С августа по сентябрь 2022 г. был проведен курс терапии блинатумомабом с венетоклаксом. Достигнута МОБ-негативная ремиссия заболевания (методом ИФТ),

при FISH в 4% ядер выявлена t(4;11) (q21;q23). Пациенту планировалось проведение алло-ТГСК, однако в октябре 2022 г. пациент погиб от новой коронавирусной инфекции.

Заключение. Достижение ремиссии в случае пациента с р/р В-ОЛЛ с t(4;11) (q21;q23) позволяет предполагать, что программа с применением блинатумомаба с венетоклаксом может быть эффективной опцией и служить «bridge» — терапией для своевременной реализации алло-ТГСК у данной когорты пациентов.

Кабанов П. С., Шналиева Н. А., Кулемина О. В., Сиordia Н. Т., Лазорко Н. С., Сбитякова Е. И., Точеная Е. Н., Алексеева Ю. А., Иванов В. В., Конради А. О., Ломаиа Е. Г.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Введение. Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) высокоэффективны в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). При этом на фоне приема ИТК частота разных осложнений со стороны сердца и сосудов (ССО) увеличивается. Известно, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из значимых факторов риска ССО.

Цель работы. Целью нашего ретроспективного исследования было изучение распространенности АГ среди пациентов, получавших терапию ИТК.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 43 пациента (мужчин 23; 53,5%) старше 18 лет в хронической фазе ХМЛ, получавших терапию понатинибом. Медиана возраста на момент включения в исследование составила 45 (19–70) лет: среди женщин 47,5 (29–70) и мужчин 41 (19–63), соответственно. Медиана длительности ХМЛ составила 74 (10–260) мес. До понатиниба 1 (2,3%), 22 (51,2%), 17 (39,5%) и 3 (7,0%) пациента получали 1, 2, 3 или 4 ИТК, соответственно. Пациенты принимали следующие ИТК: иматиниб 41 (38%), дазатиниб 26 (24%), нилотиниб 29 (26,9%), бозутиниб 9 (8,3%) и PF-114 3 (2,8%). Оценивали частоту случаев АГ и приема антигипертензивной терапии (АГП) на момент начала терапии понатинибом и в динамике на фоне его приема. Для статистического анализа использовалась программа jamovi 2.3.21.0.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения от начала приема понатиниба до последнего визита составила 25 (1,0–66,5) мес. На момент начала наблюдения 17 (39,5%) пациентов имели в анамнезе артериальную гипертензию: среди мужчин 10 (43,5%) и женщин 7 (35%) ($p > 0,05$). За время наблюдения появление новых случаев АГ отмечалось у 11/26 (42,3%) пациентов: 7/13 (53,8%) и 4/13 (30,8%), соответственно, среди мужчин и женщин ($p > 0,05$). Всего пациентов с АГ за все время наблюдения было 28/43 (65,1%), из них среди мужчин и женщин, соответственно, 17/23 (73,9%) и 11/20 (55%) случаев ($p > 0,05$). Медиана времени до возникновения новых случаев АГ составила 3 (0,5–34) мес.

Распространенность АГ в зависимости от пола и возраста на последнем визите см. в таблице 1. Терапию антигипертензивными препаратами (АГП) на момент включения в исследование получали 13 (46,4%) человек. Из них после начала приема понатиниба интенсификация АГП терапии потребовалась в 9/13 (69,2%) случаях. Гипотензивные препараты впервые были назначены 15/30 (50%) пациентам. На последнем визите АГП продолжали получать все 28/43 (65,1%) человек: мужчин 18/23 (78,3%) и женщин 10/20 (50%). Медиана количества АГП на момент начала приема ИТК составила 1 (1–2) и на последнем визите была 2 (1–4) препарата. Медиана времени от начала терапии понатинибом до назначения новых АГП составила 3 (0,5–34) мес, а до усиления терапии была 5 (1–31) мес.

Заключение. На фоне приема понатиниба за короткие сроки распространенность АГ в нашей группе пациентов увеличилась более чем в 1,5 раза, а почти 70% пациентам, получавших АГП, впоследствии потребовалась смена или интенсификация гипотензивной терапии. Представляется, что у пациентов, получающих терапию понатинибом частота АГ выше, чем в популяции взрослого населения России [Муромцева Г.А и др. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13 (6):4–11.]. Данное наблюдение свидетельствует о необходимости тщательного мониторинга АГ у пациентов ХМЛ, получающих терапию понатинибом.

Таблица. Распространенность артериальной гипертензии в возрастных группах обследуемых

Квартиль возраста	Мужчины	Женщины	Всего
	n (%)	n (%)	n (%)
19–39	6/8 (75)	0/4 (0)	6/12 (50)
40–45	3/5 (60)	3/5 (60)	6/10 (60)
46–54	4/6 (67)	3/5 (60)	7/11 (64)
55–70	4/4 (100)	5/6 (83)	9/10 (90)

Калашникова Д. В.¹, Герман К. В.², Дударев В. Е.², Еремеева Е. Ф.², Кириллова Е. Г.², Пелипас И. М.², Цинченко Я. Д.², Шлыкова В. В.²

СПОНТАННАЯ ГЕМАТОМА У ПАЦИЕНТА С МИЕЛОФИБРОЗОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, БУЗОО «Областная клиническая больница», ²БУЗОО «Областная клиническая больница»

Введение. Нарушения гемостаза представляют собой серьезную клиническую проблему у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями и являются второй по частоте причиной смерти пациентов с миелопролиферативными заболеваниями после инфекционных осложнений.

Цель работы. Описание особенностей развития геморрагических нарушений у пациентов с миелофиброзом.

Материалы и методы. Представлены материалы истории болезни пациента Б., с постполициитемическим миелофиброзом и развитием спонтанной гематомы большого объема на фоне отсутствия специфической терапии

Результаты и обсуждение. В 2019 г. на основании данных анамнеза и обследования установлен диагноз Хроническое миелопролиферативное заболевание Ph-негативное: Постполициитемический миелофиброз. Группа риска по шкале DIPSS промежуточная -1, группа риска по шкале IPSS промежуточная -1. Начат прием

Гидроксикарбамида по 2000 мг в сутки, симптоматическая терапия. Рекомендованные препараты принимал в течение месяца, затем прием прекратил, у гематолога не наблюдался, беспокоило беспричинное образование гематом при незначительных ударах. 02.08.2022 отметил появление образования на левом плече и груди слева, на следующий день стала беспокоить боль в области образования на плече. 07.08. госпитализирован в ЦРБ. В гемограмме гемоглобин 77 г/л, лейкоциты $92,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $930 \times 10^9/\text{л}$. По МСКТ ОГК: В мягких тканях передней грудной стенки, в области левой грудной железы, определяется объемное образование размером 145×80 мм в аксиальной плоскости и 190 мм во фронтальной плоскости. Образование распространяется вверх и на медиальную поверхность левого плеча. Переведен в отделение гематологии и ХТ БУЗОО «ОКБ». УЗИ мягких тканей: на передней поверхности грудной клетки слева определяется межмышечная гематома с перегородками, с приблизительными размерами $65 \times 210 \times 135$ мм, объемом около 900 мл, содержит

множественные гиперэхогенные участки фибрин, анэхогенную взвесь, гематома распространяется на верхние отделы левого плеча. Гемоглобин 73 г/л, лейкоциты $112,79 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $2,9 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит 24%, тромбоциты $1317 \times 10^9/\text{л}$, бластные клетки 1%, базофилы 2%, эозинофилы 2%, миелоциты 10%, юные 2%, палочкоядерные 14%, сегментоядерные 60%, лимфоциты 3%, моноциты 6%, нормоциты 40:100. В пунктате костного мозга бластные клетки 1,25%. При цитогенетическом исследовании филадельфийская хромосома не обнаружена. ЛДГ 748 ед/л, СРБ кол 95,45 мг/л, протромбиновый тест по Квику 47,9%, МНО 1,57, АЧТВ (с) 30,4 сек., фибриноген в крови по Клауссу (S) 4.19 г/л, активность фактора фон Виллебранда

(vWF Ac) 129%, активность фактора VIII 235%, D-димер 2,23 мг/л, антитромбин III 85%. Начата заместительная гемотрансфузионная, антибактериальная, посиндромная терапия. 17.08.2022 гематома опорожнена (1100 мл), наложена давящая повязка. С 22.08.2022 начата терапия гидроксикарбамидом по 2000 мг в сутки. На фоне терапии гематома регрессировала, кровоточивости не было. Выписан домой, после выписки перерывов в приеме Гидроксикарбамида не допускает, кровотечения отрицает.

Заключение. Нарушения в системе гемостаза являются частыми осложнениями у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями и связаны с отсутствием специфической терапии

Калашникова Д. В.¹, Мордык А. В.², Пузырева Л. В.²

ИЗМЕНЕНИЯ В КОСТНОМ МОЗГЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИТОПЕНИЯМИ, ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ОППОРТУНИСТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, БУЗОО «Областная клиническая больница», ²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Прогрессирование ВИЧ — инфекции связано не только с нарушениями в иммунной системе, но и с угнетением нормального кроветворения, что приводит к появлению цитопении из-за чего возникают сложности в плане определения тактики наблюдения и лечения данной группы пациентов.

Цель работы. Выявление изменений в костном мозге у пациентов с ВИЧ-инфекцией, цитопенией и оппортунистическими заболеваниями.

Материалы и методы. Выполнен анализ миелограмм у 30 пациентов с ВИЧ-инфекцией, цитопенией и оппортунистическими заболеваниями. У всех пациентов в гемограмме имелась двух- или трехлинейная цитопения, а также подтверждены оппортунистические заболевания. Оценку дисплазии элементов костного мозга проводили, в соответствии с критериями, принятыми в качестве стандарта в классификации ВОЗ (2001 г.). При установлении диагноза ВИЧ-инфекции использовали Российскую классификацией ВИЧ-инфекции. Статистические расчеты выполнялись с помощью программы Statistica 12.0. Достоверность различий величин и признаков в группах определяли с помощью критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение. Среди пациентов с активацией ЦМВИ и ВИЧ-инфекцией признаки диспоза регистрировались в миелограммах у 25%, у больных ВИЧ-инфекцией без ЦМВИ в 63,6%. В группе пациентов с ЦМВИ у 12,5% определялся дизэритропоэз и у 12,5% — дизмегакариопоэз, дизгранулопоэз не регистрировался. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и ВЭБ-инфекцией гипоклеточность мегакариоцитарного ростка регистрировалась у 12,5% и у 68,2% без активной ВЭБ-инфекции ($\chi^2=7,308$; $p=0,007$). Нормоклеточность

мегакариоцитарного ростка имела у 87,5% с ВЭБ-инфекцией и ВИЧ-инфекцией и 31,8% без неё ($\chi^2=7,308$; $p=0,007$). При оценке признаков диспоза в костном мозге у пациентов данной группы установлено, что голоядерные клетки, дизэритропоэз, дизмегакариопоэз регистрировались одинаково часто у 12,5% пациентов. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом клеточность костного мозга была снижена у 61,9% против 22,2% без туберкулёза ($\chi^2=3,968$; $p=0,047$). Нормоклеточный костный мозг имелся у 23,8% с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией и у 66,7% без туберкулёза ($\chi^2=4,983$; $p=0,026$). Такие признаки дисплазии в костном мозге, как голоядерные клетки, дизгранулопоэз, дизмегакариопоэз встречались у 9,5%. Дизэритропоэз регистрировался у 14,3% пациентов с туберкулёзом. При орофарингеальном кандидозе нормоклеточность гранулоцитарного ростка отмечалась у 90,9% с кандидозом и ВИЧ-инфекцией и 31,6% без кандидоза ($\chi^2=9,853$; $p=0,002$). Гипоклеточность мегакариоцитарного ростка регистрировалась у 27,3% с кандидозом и ВИЧ-инфекцией, у 68,4% без кандидоза ($\chi^2=4,739$; $p=0,030$), нормоклеточность мегакариоцитарного ростка у 72,7% пациентов с кандидозом и ВИЧ-инфекцией и у 31,6% без кандидоза ($\chi^2=4,739$; $p=0,030$). Дизгранулопоэз встречался в миелограммах у 18,2% пациентов с кандидозом. Дизэритропоэз, дизмегакариопоэз, голоядерные клетки регистрировались с одинаковой частотой — у 9,1%.

Заключение. Наличие активных оппортунистических инфекций у пациентов с цитопенией и ВИЧ-инфекцией оказывает влияние на клеточность ростков кроветворения. По признакам диспоза костный мозг у сравниваемых групп.

Калмыкова О. С., Дубинкин И. В., Демидова Е. С., Рукавишников Е. Е.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АЛЛОИММУНИЗАЦИИ ПО РЕДКОМУ АЛЛОАНТИГЕНУ ЭРИТРОЦИТОВ Кра

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Высокая иммуногенность, частота встречаемости и гемолитическая активность определяют клиническое значение аллоантигенов систем групп крови человека при трансфузиях эритроцитосодержащих компонентов крови. В системе Kell известно около 40 точковых мутаций гена KELL. Клиническое значение имеют антигенные пары K/k (KEL1/KEL2), Кра/Kpb (KEL3/KEL4), Jsa/Jsb (KEL5/KEL6), среди которых Келл (K) и Челланно (k) наиболее значимы и по антигену Келл в соответствии с правовой нормативной документацией проводят подбор доноров и реципиентов при трансфузиях эритроцитосодержащих компонентов крови. В то же время существует вероятность аллоиммунизации и по другим аллоантигенам системы Kell. Так антиген Кра встречается с частотой 2,3%. Известные случаи выявления у реципиентов анти-Кра антител не вызывали посттрансфузионных гемолитических реакций, но являлись причиной развития гемолитической болезни плода и новорожденных.

Цель работы. Характеристика аллоиммунизации пациента по редкому аллоантигену системы групп крови человека Kell.

Материалы и методы. Иммуногематологические исследования проводили в гелевых карточках LISS/Coombs AHG и 3-х и 11-ти клеточных наборах стандартных эритроцитов «BioRad», а также с использованием реагентов «Antitoxin».

Результаты и обсуждение. Пациент М. поступил в клинику ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с диагнозом гемофилия А. В анамнезе трансфузии донорской свежемороженой плазмы и эритроцитарной массы. При иммуногематологическом исследовании образцов крови пациента М. определен фенотип эритроцитов: 0 CcDee kk, и выявлены антиэритроцитарные аллоантитела на трехклеточной панели эритроцитов. Специфичность аллоантител установлена на 11-клеточной панели анти-Кра с титром IgG в карточках LISS/Coombs AHG 1:2. Фенотип пациента М. был определен как Кра-/Kpb+. Для подбора совместимых эритроцитов были использованы два подхода: расширенное фенотипирование эритроцитов доноров по Кра/Kpb и проба на совместимость в гелевых карточках или только проба на совместимость в гелевых карточках. Были подобраны совместимые эритроцитосодержащие компоненты донорской крови.

Заключение. При отсутствии регистра типированных доноров по широкому фенотипу и реагентов для такого фенотипирования представляется целесообразным в случае обнаружения

у реципиента антиэритроцитарных аллоантител к «редким» антигенам для подбора иммунологически совместимых эритроцитов применять только пробу на совместимость.

Канкумашева Э. И.

АГРЕССИВНАЯ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНАЯ АНГИОИММУНОБЛАСТНАЯ Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА (АИТЛ), СОПРЯЖЕННАЯ С COVID-19 ИНФЕКЦИЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ГАУЗ РКОД Минздрава РБ

Введение. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) является второй по частоте периферической Т-клеточной лимфомой (ПТКЛ), насчитывает 2–4% всех лимфом и характеризуется агрессивным течением. Кумулированный клинический опыт последних лет в области диагностики и терапии АИТЛ позволяет с уверенностью сказать, что данное заболевание характеризуется, в большинстве случаев, тяжелым химиорезистентным течением и неблагоприятным прогнозом. Неспецифичность клинических симптомов, неоднозначность морфологического заключения и позднее начало «правильной» терапии, усложняют путь как для пациента, так и для врача.

Цель работы. Провести анализ клинического случая пациентки с агрессивной (АИТЛ), сопряженной с COVID-19-инфекцией.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинской документации.

Результаты и обсуждение. В декабре 2022 году в отделение химиотерапии ГАУЗ РКОД г. Уфы была госпитализирована пациентка 46 лет с жалобами на выраженную слабость, тошноту, рвоту съеденной пищей, отеки нижних конечностей, гипертермия до 39 °С, увеличение периферических лимфоузлов, потливость и кожный зуд. Из анамнеза заболевания: С июля 2022 г. появились вышеуказанные жалобы. Результаты обследования: ПЭТ КТ: лимфопролиферация с поражением лимфоузлов выше и ниже диафрагмы, спленомегалия, активность в костном мозге. По результатам лабораторных исследований: анемия средней степени тяжести, по результатам серологии в крови выявлены anti-EBNA IgG Ab. В условиях отделения проведен комплекс диагностических мероприятий: биопсия лимфоузла (ЛУ), трепанобиопсия костного мозга (КМ). Заключение морфологического исследования биоптата ЛУ и КМ от 19.12.22: классическая лимфома Ходжкина, иммунофенотип поражения костного мозга лимфомой. С 19.12.22 по жизненным показаниям, начат курс ПХТ в режиме ABVD с положительным клиническим и лабораторным ответом, в виде восстановления показателей ОАК, нормализации температуры тела. Далее в связи с развитием двухсторонней нижнедолевой вирусной (COVID-19) пневмонии, переведена в ковид-госпиталь. Был проведен пересмотр блоков в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. По результатам заключения: «АИТЛ с массивным поражением костного мозга». Диагноз с учетом пересмотра:

«Ангиоиммунобластическая Т-клеточная лимфома St IVBES с поражением костного мозга, селезенки, шейных, медиастинальных, аксиллярных, забрюшинных, тазовых, паховых лимфоузлов». Далее линии химиотерапии и результаты лабораторно-инструментальных исследований представлены в таблице и диаграммах 1, 2.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует возможное агрессивное и химиорезистентное течение ангиоиммунобластной лимфомы. Правильная диагностика и ранее начало терапии является основным залогом повышения медианы выживаемости. COVID-19-инфекция у пациентов с АИТЛ, получающих химиотерапию, имеет персистирующее течение, являясь причиной прерывания и снижения эффективности, проводимой терапии.

Таблица.

Терапия (проведенные линии ПХТ)	Ответ на терапию	
	Объективный	Инструментальный
I линия: С 08.02.23 по 09.04.23 химиотерапия по схеме RAITL 2017	На 10-й день терапии нормализация температуры тела. С начала апреля 2023 г. прогрессия заболевания в виде увеличения периферических лимфоузлов и вечерней гипертермии до 40 °С и развитии гематологических отклонений (диаграмма 1).	ПЭТ КТ от 30.04.23: по сравнению с результатом от 05.12.2023 прогрессия заболевания в виде увеличения активности и размеров периферических лимфоузлов и активности в костном мозге.
COVID-19. С 10–17.04.23 стационарное лечение в ковид-госпитале по поводу вирусной пневмонии, ассоциированная COVID-19 инфекцией		
II линия. С 10.05.2023 по 27.07.23 терапия леналидомидом 25 мг (со 2-го курса 15 мг) внутрь ежедневно 1–21-й дни 28-дневного курса + введение бортезомиба 1, 4, 8, 11 дни.	На начале терапии нормализация температуры тела и объективного состояния. Регресс периферических лимфоузлов. С 10.07.23 клиническая и гематологическая (диаграмма 2) прогрессия.	КТ ОГК, ОБП от 30.07.23: лимфаденопатия лимфоузлов выше и ниже диафрагмы, фиброателектаз легких, нарастание интерстициальных изменений в легких. Картина ракового лимфангита легких. Увеличение жидкости в правой плевральной полости.
III линия. С 18.08.23 по 29.09.23 терапия брентуксимаб вентонин 1,8 мг/кг. Проведено 3 курса. Далее паллиативная терапия.	Клинически положительный ответ после 1-го курса, отрицательная динамика после 3-го курса.	КТ ОГК от 26.10.23: КТ-картина двусторонней пневмонии. Признаки лимфогенного канцероматоза лёгких. Специфическое поражение внутригрудных и лимфатических узлов забрюшинного пространства. Гепатоспленомегалия. Инфаркт селезенки. Диффузное расширение петель восходящего и поперечного отдела ободочной кишки. Асцит. Признаки портальной гипертензии.

Показатели ОАК на терапии RITLE

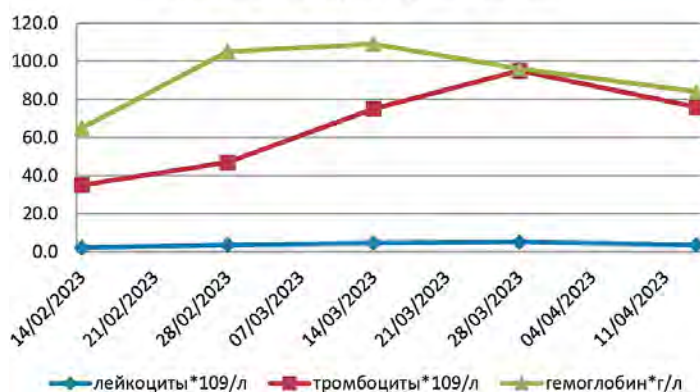


Диаграмма 1

Показатели ОАК на терапии леналидомид+бортезомиб



Диаграмма 2

Капорская Т. С., Князюк Н. Ф., Касьянова А. Д., Долинская Ю. В., Петрова Л. М.

КОНЦЕПЦИЯ «ВСТРОЕННОГО КАЧЕСТВА» В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ГБУЗ ИОКБ)

ГБУЗ ИОКБ

Введение. Применение технологии стандартизации принимает все более важное значение в аспекте оказания медицинской помощи больным гематологического профиля. Данная группа пациентов поступает на разнообразные методы диагностики и лечения по плановой или экстренной госпитализации. Чаще всего больные поступают на проведение химиотерапии, трансплантации костного мозга. Применение таких потенциально опасных методик для пациента требует жёсткого выполнения всех стандартов оказания медицинской помощи.

Цель работы. Представить опыт ГБУЗ Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница (ГБУЗ ИОКБ) по внедрению концепции «встроенного качества» в деятельность гематологического отделения.

Материалы и методы. База исследования — гематологическое отделение ГБУЗ ИОКБ, бумажный и электронный документооборот отделения.

Результаты и обсуждение. В ГБУЗ ИОКБ приняты основные (минимально необходимые) стандарты, которые должны быть использованы при лечении любого пациента гематологического профиля (рис.). В первую очередь — это стандарты обеспечения кадрами с соответствующими квалификационными характеристиками.



Рис. 1. Стандарты обеспечения качества медицинских услуг гематологического отделения.

Разработаны и утверждены положение о гематологическом отделении, должностные инструкции для каждого сотрудника, начата работа по разработке карт компетенций. Определены стандарты оснащения в соответствии с Порядками оказания медицинской помощи. Выявлена потребность в медицинском оборудовании. Определен жизненный цикл оборудования с целью рационального использования и предупреждения рисков, в т.ч. составлены графики технического обслуживания и поверки. Отдельным блоком являются информированные добровольные согласия, в которых описываются все возможные осложнения, негативные сценарии развития событий при лечении пациентов гематологического профиля. Стандартизованы и автоматизированы методики проведения контроля качества медицинской помощи с четырехуровневой системой контроля. Разработаны экспертные карты по подразделениям и видам услуг, сводные таблицы, анкеты. Разработан перечень услуг гематологического отделения, соответствующий Приказу МЗ РФ от 13.10.2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг». На каждую услугу или на группу однородных услуг разработан медицинский технологический стандарт, включающий в себя код услуги, наименование и описания действий врача-специалиста, ассистента и медицинской сестры. На основе клинических рекомендаций разработаны протоколы лечения, которые внедрены в медицинскую информационную систему «Ариадна». Отдельный блок — стандартизация формуляров расходных веществ. Для этого был создан формулярный перечень лекарственных препаратов на все медицинские услуги (простые, сложные, комплексные). Особое место в стандартизации выделено созданию стандартных операционных процедур (СОП), при этом есть СОП на простые сестринские манипуляции и СОП на сложные вмешательства, требующие принятия решения с учетом нескольких критериев.

Заключение. Применение данных подходов позволяет реализовать концепцию «встроенного качества» в гематологическом отделении ГБУЗ ИОКБ. Именно пациентам данного профиля особо важно, чтобы соблюдались все стандарты качества и безопасности медицинской деятельности.

Капорская Т. С., Князюк Н. Ф., Касьянова А. Д., Долинская Ю. В., Петрова Л. М.

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ СОЗДАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ НА БАЗЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

ГБУЗ ИОКБ

Введение. При оказании медицинской помощи пациентам гематологического профиля возникает масса вопросов организационного характера, которые необходимо решить для максимального приближения к мировым стандартам качества. Для этих целей используются технологии стандартизации. В данных тезисах будет рассматриваться технология создания клинических протоколов на основе клинических рекомендаций (КР).

Цель работы. Представить опыт гематологического отделения ГБУЗ Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница (ГБУЗ ИОКБ) по разработке клинических протоколов на основе клинических рекомендаций.

Материалы и методы. База исследования — гематологическое отделение ГБУЗ ИОКБ, внутренние документы отделения, результаты внутренних аудитов клинко-экспертного отдела.

Результаты и обсуждение. На базе гематологического отделения ГБУЗ ИОКБ, успешно проходящего с 2019 г. сертификацию по ГОСТ Р ИСО 9001-2015 «Системы менеджмента качества. Требования», работа по внедрению клинических протоколов проводится с момента выхода Постановления Правительства РФ от 17.11.21 № 1968. Первым шагом стало обеспечение врачей-специалистов быстрому доступу к актуальным КР по профилю «гематология». Кроме доступа на сайте ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (<https://blood.ru/>) врачи получили прямую ссылку к КР на информационной странице ГБУЗ ИОКБ в разделе «Рубрикатор».

Следующий шаг — разработка на основе действующих КР протоколов лечения с использованием технологий функционального моделирования. Технология Flowchart — удобный и понятный способ визуализации последовательности действий, который используется для совершенствования процессов, в том числе для процессов оказания медицинской помощи. Данная методика позволила визуализировать КР, сделать их удобными для обучения новых сотрудников, для ежедневного использования врачами-специалистами. Протоколы гематологического отделения разрабатывались на базе унифицированного шаблона, созданного совместно с отделом управления качеством ГБУЗ ИОКБ. Структура протокола лечения разработана на основе Приказа МЗ РФ от 28.02.2019 № 103н. В первый блок вошли параметры: выбор модели пациента, показания к экстренной/плановой госпитализации, цель госпитализации. Во втором блоке подробно описан этап диагностики, включающий в себя сбор жалоб, анамнеза, проведения лабораторных исследований, консультации и т.д. Наиболее объемными блоками стали — «Лечение» и «Контроль за лечением». Завершается протокол лечения блоком «Выписка». Разработанные протоколы лечения внедрены в медицинскую информационную систему «Ариадна». Для врача-специалиста открывается окно с предложением выбора наименования исследования, сроков, качества и т.д.

Заключение. Применение данного подхода позволило в короткие сроки освоить врачами гематологического отделения все КР,

а молодым врачам легко адаптироваться, войти в должность. Такая стандартизация позволяет благополучно проходить проверки страховых компаний и помогает взаимодействовать с родственниками

пациента, когда мы показываем, что сделали все точно по «клинреку». Этот подход позволяет не отклоняться от обязательных элементов лечебно-диагностического процесса в соответствии с КР

Карданова М. А., Соколов А. Н., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Бессмертный Д.К., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

МОНИТОРИНГ ХИМЕРНОГО ТРАНСКРИПТА *CBFB-MYH11* НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Химерный транскрипт *CBFB-MYH11* возникает в результате неслучайной сбалансированной транслокации *inv16/t(16;16)* и является специфическим маркером лейкоэмических клеток. Обнаружение *CBFB-MYH11* ассоциировано с благоприятным прогнозом течения острого миелоидного лейкоза, с продолжительными периодами ремиссии и высоким показателем выживаемости. Мониторинг молекулярного маркера позволяет проводить оценку эффективности на разных этапах специфической терапии. Достижение полного молекулярного ответа на ранних сроках лечения и последующее его сохранение ассоциировано со снижением риска рецидива заболевания.

Цель работы. Оценка динамики химерного транскрипта *CBFB-MYH11* на фоне специфической терапии острого миелоидного лейкоза

Материалы и методы. В исследование включено 5 пациентов с ОМЛ с *CBFB-MYH11* (*inv16*), которым проведен мониторинг химерного транскрипта на всем протяжении программного лечения по протоколу «ОМЛ-2021»: м/ж=3/2 с медианой возраста 34 (24–43) года. Все пациенты наблюдались в «НМИЦ гематологии» с 2020 по 2023 г. Медиана наблюдения составила 23 (15–36) месяца. Динамика

молекулярного маркера оценивалась после каждого индукционного курса, далее после каждого второго курса химиотерапии. В таблице представлена динамика химерного транскрипта у каждого пациента.

Результаты и обсуждение. Снижение уровня экспрессии химерного транскрипта на 3 логарифма после первого индукционного курса выявлено у трех больных (№ 1, 2 и 4), у которых ремиссия заболевания сохранялась на момент анализа. Полный молекулярный ответ на ранних сроках наблюдается у 1-го пациента (№ 4). У больного № 3, у которого не достигнуто снижение химерного транскрипта более чем на 3 логарифма, установлено развитие рецидива через 3 месяца от достижения ремиссии. Время наблюдения за пациентом № 5 минимально. У него также не отмечено достаточное снижение экспрессии молекулярного маркера, что возможно потребует интенсификации специфической терапии.

Заключение. Динамический количественный контроль *CBFB-MYH11* у больных ОМЛ с *inv16* необходим для формирования стратегии терапии. Степень снижения химерного транскрипта менее чем на 10^{-3} после 1-го курса индукционной химиотерапии может рассматриваться как фактор неблагоприятного прогноза.

Таблица. Динамика химерного транскрипта *CBFB-MYH11*

№ пациента	возраст	пол	WBC в дебюте, $\times 10^9/\text{л}$	экстремедулярные поражения (нейролейкемия, лейкоиды)	Значение транскрипта <i>CBFB-MYH11</i> , %							событие	статус на момент последнего последнего контакта
					дебют	после 1 индукции	после 2 индукции	после 2 консолидации	после 2 поддержки	после 4 поддержки	после 6 поддержки		
№1	45	м	312	нейролейкемия	238	0,09	0,027	0,12	0,05	0,03	0,027	полная ремиссия	жив
№2	25	м	30	нет	138	0,11	0,21	0,1	0,007	0,005	0	полная ремиссия	жив
№3	34	м	300	нейролейкемия, лейкоиды	801	5	0,9	0,006	0,034	0,006	0	рецидив	смерть
№4	36	ж	60	нет	245	0,14	9,4	0	0	0	0	полная ремиссия	жив
№5	36	ж	83	нейролейкемия	262	9,9	0,073	0,3	0,18	0,15	0,25	полная ремиссия	жив

Капранов Н. М., Бигильдеев А. Е.

СИЛЬНЫЕ ИММУННЫЕ ПРИВИЛЕГИИ Nes-GFP+ МСК В МОДЕЛИ ОЧАГОВ ЭКТОПИЧЕСКОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ У ИММУНИЗИРОВАННОГО ПРОТИВ GFP МЫШИ-РЕЦИПИЕНТА ДИКОГО ТИПА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Сильные иммунные привилегии Nes-GFP+ МСК в модели очагов эктопического кроветворения у иммунизированного против GFP мыши-реципиента дикого типа.

Цель работы. Мы продолжили исследования, чтобы ответить на вопрос, насколько сильны иммунные привилегии стволовых клеток КМ в модели ОЭК.

Материалы и методы. Как и в предшествующей работе, КМ мышей F1 (Nestin-GFP x C57Bl/6) ($n=16$) имплантировали под капсулу почки изогенных не трансгенных мышей C57Bl/6 ($n=8$), которые были предварительно иммунизированы GFP в дозе 20 мкг и 200 мкг на мышь (по 2 введения). Эффективность иммунизации GFP была подтверждена иммуноферментным анализом. Пять очагов были ре-трансплантированы трём вторичным реципиентам C57Bl/6.

Результаты и обсуждение. В результате трансплантаций и ре-трансплантаций за 6 недель были сформированы ОЭК, и в них были обнаружены GFP+ клетки. Средняя доля GFP⁺CD45⁺ и GFP⁺CD45⁻ клеток составила $24,1 \times 10^{-5} \times -3,8$ и $0,8 \times 10^{-5} \times -1,8$, соответственно. Соответствующие значения у неиммунизированных реципиентов составили $2,3 \times 10^{-5} \times -10$ и $2,0 \times 10^{-5} \times -9$. Интересно, что не наблюдалось заметных изменений в пропорции GFP⁺CD45⁻ клеток ($p=0,80$)

и наблюдалось увеличение средней пропорции GFP⁺CD45⁺ клеток при меньшей дозе GFP иммунизации по сравнению с неиммунизированными реципиентами ($p=0,0018$).

Заключение. В нашей работе мы сконцентрировали внимание на небольшом компартменте стволовых клеток, а не рассматривали все мезенхимные клетки как иммунопривилегированные. Иммуногенный маркер был представлен только на небольшой субпопуляции трансплантированных клеток, в то время как большинство клеток были иммунологически эквивалентны реципиенту. Наши новые результаты усиливают предыдущие сообщения иммунных привилегиях стволовых клеток. Таким образом, мы можем говорить о том, что наблюдаемые GFP+ предшественники являются привилегированными по отношению к полноценной и активированной иммунной системе реципиента. Новые результаты укрепляют представление о том, что полноценные ИП могут быть свойством покоящихся стволовых клеток в различных органах и тканях, отличительной особенностью которых может быть активность управляющих элементов нестима. Это открывает новую перспективу не только для понимания регуляции стволовых клеток в норме, но и в онкогенезе. Признание МСК иммунопривилегированными клетками открывает новые перспективы для терапии на их основе.

Карпенко Д. В., Бигильдеев А. Е.

ВОСПАЛЕНИЕ СТИМУЛИРУЕТ СТВОЛОВУЮ СИСТЕМУ В МОДЕЛИ ОЧАГОВ ЭКТОПИЧЕСКОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мезенхимные клетки (МК) являются компонентами различных тканей и органов млекопитающих. Стволовая система и мезенхимные стволовые клетки (МСК), в частности, отвечают за поддержание клеточного состава различных органов и тканей, и активируются при запросе на репарацию. Одной из моделей изучения стволовой системы и МК *in vivo* является модель очагов эктопического кроветворения (ОЭК), формирующихся под капсулой почки мыши при имплантации фрагмента костного мозга. Ранее отмечалось, что в сублетально облучённых реципиентах размер ОЭК увеличен. Аналогичный эффект наблюдается от системного введения ИЛ-1 β .

Цель работы. Целью данной работы было проверить гипотезу о том, что системное воспаление может стимулировать рост кроветворной территории *in vivo* в модели ОЭК.

Материалы и методы. КМ мышей-доноров трансплантировали под капсулу почки мыши-реципиента, как было описано ранее (10.3389/fcell.2022.993056). В качестве доноров были использованы нетрансгенные C57Bl/6 мыши и трансгенные Nes-GFP (F1 от C57Bl/6 x Nestin-GFP) мыши, для которых C57Bl/6 является общей базовой линией. В качестве реципиентов были использованы мыши линии C57Bl/6. Часть реципиентов была предварительно

иммунизирована в два этапа с использованием полного и неполного адьюванта Фрейнда, вместе с GFP или BSA или PBS. Через 42 дня после имплантации КМ подсчитывали клеточность сформировавшихся очагов в камере Горяева.

Результаты и обсуждение. Были проанализированы данные по клеточности ОЭК в сериях экспериментов с иммунизацией ($n=13$ очагов) и без иммунизации ($n=14$ очагов). Иммунизация против GFP не приводила к уменьшению клеточности трансгенных ОЭК. Данные объединены в группы независимо от линии мыши-донора КМ. В ОЭК, полученных в иммунизированных реципиентах, было отмечено увеличение средней клеточности очага в 2,3 раза ($p=0,006$).

Заключение. Мы выдвигаем предположение, что наблюдаемые ранее увеличения клеточности очагов под действием сублетального облучения и ИЛ1 β , а также увеличение размера ОЭК в иммунизированных реципиентах могут иметь общий механизм, ассоциированный с системным воспалением. Стимуляция роста кроветворной территории под действием иммунизации ранее не демонстрировалась. Полученные результаты демонстрируют стимуляцию функции стволовой системы под действием воспалительного процесса на примере ОЭК.

Карпенко Д. В., Капранов Н. М., Бигильдеев А. Е.

ГИБРИДНЫЕ ОЧАГИ ЭКТОПИЧЕСКОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ В НЕТРАНСГЕННЫХ МЫШАХ ЛИНИИ B10 ПОЗВОЛЯЮТ ВЫЖИВАНИЕ КЛЕТОК, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ИММУНОГЕННЫЙ МАРКЕР GFP

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Иммунные привилегии мезенхимных стволовых клеток (МСК) и других редких клеточных субпопуляций костного мозга (КМ) у мышей были недавно продемонстрированы *in vivo* (10.3389/fcell.2022.993056) с помощью модели очагов эктопического кроветворения. В этой модели КМ трансгенных мышей-доноров F1 (C57Bl/6 x Nestin-GFP) имплантировали под капсулу почки мышам-реципиентам нетрансгенной родительской линии C57Bl/6 и показали формирование очагов и присутствие в них CD45⁻GFP⁺ МСК и CD45⁺GFP⁺ клеток через 42 дня после имплантации костного мозга. В описанной модели только малая доля клеток КМ (0,10% $\pm$ 0,03%) экспрессировала иммуногенный белок GFP. В линии мышей B10.GFP трансген экспрессируется под универсальным промотором, что расширяет спектр клеточных популяций для исследования иммунных привилегий.

Цель работы. Расширить представления об иммунных привилегиях клеточных субпопуляций КМ и возможности формирования очагов эктопического кроветворения мезенхимными клетками, несущими иммуногенный маркер.

Материалы и методы. В работе использовали мышей линий B10 и B10.GFP в возрасте 18–32 недель. Процедуру имплантации КМ под капсулу почки выполняли стандартно, как описано ранее (10.3389/fcell.2022.993056), с тем исключением, что перед имплантацией смешивали КМ 1 бедра B10 и B10.GFP (10 очагов в 5 реципиентах). Отрицательным контролем были очаги, полученные из 2 бёдер B10 в B10 реципиенте (4 очага в 2 реципиентах), а положительным контролем — полученные из 2 бёдер B10.GFP в B10.GFP реципиенте (4 очага в 2 реципиентах). Через 42 дня оценивали наличие очага

и подсчитывали его клеточность. Клетки КМ из бёдер мыши-реципиента и клетки очагов окрашивали антителом к CD45 и анализировали содержание GFP⁺ клеток в CD45⁻ и CD45⁺ субпопуляциях с помощью многоцветной проточной цитофлуориметрии (МППЦ).

Результаты и обсуждение. Гибридные очаги успешно сформировались в 6/10 случаев, в группе положительного контроля сформировались 2/4 очагов, а в группе отрицательного контроля — 4/4. Не было выявлено статистически значимых отличий клеточности гибридных очагов (медиана $1,1 \times 10^6$, диапазон $0,1-3,7 \times 10^6$ клеток в очаге) от контрольных сингенных очагов в B10 мышах (медиана $2,0 \times 10^6$, диапазон $1,1-2,9 \times 10^6$ клеток в очаге). Пять очагов было использовано для оценки содержания GFP⁺ клеток с помощью МППЦ. CD45⁻GFP⁺ и CD45⁺GFP⁺ клетки наблюдали в 5/5 и 4/5 гибридных очагов, соответственно. В КМ всех мышей-реципиентов гибридных очагов наблюдали CD45⁺GFP⁺ клетки. Изучение клеток КМ от трансгенного донора показало наличие GFP⁺ клеток.

Заключение. Мы показали возможность формирования гибридных очагов. В сформировавшихся очагах мы подтвердили наличие GFP⁺ клеток. Наличие GFP⁺ клеток в КМ B10.GFP не позволяет исключить возможность наличия таких трансгенных GFP⁺ клеток в очаге и их вклада в формирование GFP⁺ популяции. Мы также отмечаем миграцию трансгенных клеток донора в КМ реципиента, где мы детектируем GFP⁺CD45⁺ клетки. Как итог, мы дополнили список моделей, в которых демонстрируются иммунные привилегии клеток в КМ. Представленные результаты создают основу для дальнейших исследований с использованием гибридной схемы посадки.

Карташова А. С., Февралева И. С., Кузьмина Е. А., Бидерман Б. В., Степанова Е. А., Большаков И. В., Чельшева Е. Ю., Туркина А. Г., Судариков А. Б.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МУТАЦИЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ В ХИМЕРНОМ ГЕНЕ *BCR::ABL1* ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ МЕТОДОМ АЛЛЕЛЬ-СПЕЦИФИЧНОЙ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основная причина развития резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) — возникновение мутаций в домене ABL химерного гена *BCR::ABL1*. Наличие некоторых мутаций влияет на выбор

дальнейшей терапии. Чаще всего у больных ХМЛ резистентных к иматинибу встречаются мутации *BCR::ABL1 E255K* (11–21%), *F359V* (11%), *M244V* (10%), при которых эффективны ИТК 2 поколения. Значительную проблему составляет «панрезистентная» мутация

T315I (7–15%), при которой иматиниб и ИТК 2 поколения не эффективны, и целесообразно назначение ИТК третьего поколения (понатиниба или асциминиба). В качестве метода для чувствительного, специфичного и быстрого определения клинически значимых мутаций мы предлагаем использовать полимеразную цепную реакцию в реальном времени с аллель-специфичными праймерами (АС-ПЦР).

Цель работы. Подобрать и синтезировать аллель-специфичные праймеры и флуоресцентные зонды для выявления мутаций *T315I*, *E255K*, *F559V*, *M244V* гена *BCR::ABL1* методом АС-ПЦР. Результаты сравнить с данными, полученными методом высокопроизводительного секвенирования (ВПС).

Материалы и методы. Аллель-специфичные праймеры и флуоресцентные зонды для поиска мутаций *T315I*, *E255K*, *F559V*, *M244V* были подобраны авторами и синтезированы в компании «Синтол» (Россия). В исследование включены 15 образцов ДНК больных ХМЛ на разных этапах терапии ИТК, проходивших обследование и лечение на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ 2020 по 2023 г. Мониторинг химерного транскрипта *BCR::ABL1* у больных ХМЛ проводили с помощью набора «АмплиСенс Лейкоз Квант М-bcr-FRT» (Интерлабсервис, Россия).

Результаты и обсуждение. 15 образцов ДНК, выделенной из образцов периферической крови пациентов с резистентностью к ИТК,

были проанализированы методом АС-ПЦР на вышеуказанные мутации. Уровень транскрипта *BCR::ABL1* на момент анализа составлял от 2,18% до 87,70%. Мутация *T315I* была выявлена в 8 образцах из 15, *E255K* в 1 образце, *F559V* в 2 образцах, *M244V* в 1 образце. В 5 образцах мутаций выявлено не было. При этом у двух пациентов были выявлены сочетанные мутации: у одного *M244V* и *F559V*, а у второго *T315I*, *F559V* и *E255K*. Все 15 образцов ДНК были исследованы методом ВПС для выявления мутаций в тирозинкиназном домене химерного гена *BCR::ABL1*. Мутация *T315I* была выявлена в тех же 8 образцах, что и при анализе с помощью АС-ПЦР, мутация *E255K* в 2 образцах, *F559V* в 2 из 15 образцах, *M244V* в 1. Сравнение результатов, полученных двумя методами, показывает их полную идентичность, за исключением того, что в одном образце ДНК больного, в котором методом ВПС была выявлена мутация *E255K*, методом АС-ПЦР она не была обнаружена. Это разногласие требует дополнительной проверки.

Заключение. Сравнение результатов, полученных методами АС-ПЦР с разработанными нами праймерами и ВПС для выявления мутаций *T315I*, *E255K*, *F559V*, *M244V*, показало их практически полную идентичность. Однако, метод АС-ПЦР для ДНК быстрее, проще в постановке и дешевле, чем ВПС. Также его можно использовать при анализе архивных материалов, оценки ответа на терапию и раннего прогнозирования резистентности к ИТК.

Каххарова Н. Х.

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА His 166Arg В ГЕНЕ *FCGR2A* ПРИ МИЕЛОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ

РСНПМЦ гематологии, Ташкент, Узбекистан

Введение. *FCGR2A* (CD32) входит в группу рецепторов для Fc-конца иммуноглобулинов класса G. Данный рецептор локализован на моноцитах, гранулоцитах, эозинофилах, макрофагах и В-лимфоцитах. CD32 обладает невысокой аффинностью и способен связывать только агрегированные IgG. Как правило, взаимодействие иммуноглобулинов с соответствующими рецепторами приводит к перераспределению последних на поверхности клетки и поглощению комплекса клеткой.

Цель работы. Изучение полиморфизма His 166Arg в гене *FCGR2A* при миеломной нейропатии.

Материалы и методы. Работа выполнена при РСНПМЦ гематологии в клинических отделениях. Обследованы 94 пациента с достоверно установленным диагнозом множественная миелома в возрасте от 24 до 79 лет, из них 47 женщины (50%) и 47 мужчины (50%). Наибольшее количество больных составляли женщины в возрасте свыше 60 лет (39,4%). Полиморфизм генов определяли по стандартной методике, выделение ДНК из ядер лимфоцитов, концентрация и чистота ДНК оценивалась при измерении оптической плотности при длине волны 260 и 280 нм против ТЕ, Амплификацию проводили на программируемом термоциклере фирмы “Applied Biosystems”,

при следующих условиях: предварительная денатурация — 940 °C (4 мин), 33 циклов амплификации: 940 °C (45 сек) — денатурация, 580 °C (45 сек) — отжиг праймеров, 720 °C (45 сек) — элонгация, и заключительный синтез 720 °C (3 мин). Статистическая обработка полученных данных по генотипированию полиморфных участков цитокитов проводили с помощью пакет прикладных программ «OpenEpi 2009, Version 2.3» и компьютерной программы для анализа генетических данных “GenePop”. Оценка отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди — Вайнберга проводилась с помощью компьютерной программы для анализа генетических данных “GenePop”.

Результаты и обсуждение. Аллели и генотипы в основной и в контрольной группе распределялись относительно одинаково, Н аллель в основной группе 61,2% а в контрольной группе 77,2%, А аллель 38,8% в основной и в контрольной группе 22,8% случаев. Статистические данные показали отношение шансов было равно 2,2, а доверительный интервал был равен 1,37–3,38, $p=0,01$, эти результаты говорят, что А аллель увеличили шансы развития нейропатии в 2 раза.

Заключение. Данная мутация имеет высокие шансы развития миеломной нейропатии.

Каюмов А. А., Ачилова О. У.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МОБИЛИЗАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ЛИМФОМой В УЗБЕКИСТАНЕ

РСНПМЦ гематологии, Ташкент, Узбекистан

Введение. В Узбекистане, как и во многих странах мира, развивается трансплантация костного мозга. Эта процедура дает возможность достичь длительной ремиссии пациентам в потенциально неизлечимых случаях, таких как миеломная болезнь и злокачественные лимфомы. Однако нередко неудачи в мобилизации стволовых клеток костного мозга могут ограничить применение данного метода терапии.

Цель работы. Определить частоту неудач, хороший результатов и предрасполагающих к неудаче факторов в мобилизации стволовых клеток (CD34⁺) при миеломной болезни и лимфомах в Узбекистане.

Материалы и методы. Проанализированы результаты анализов 45 взрослых пациентов (11 с лимфомой и 34 с ММ) ретроспективно. Все пациенты получали G-CSF, как традиционный режим мобилизации. Подсчет CD34⁺ проводился методом цитофлуометрии.

Результаты и обсуждение. В исследовании у 10 пациентов с ММ и 6ти с лимфомой была отмечена плохая мобилизация. CD34⁺ cell/μL составляла не более 8, позднее 5-го дня мобилизации. А к 7-му дня вовсе составляли не более 6 cell/μL. Исследование показало, что недостаточное количество CD34⁺ + менее 20cell/μL на 6-й день является предиктором плохой мобилизации стволовых клеток и требует применения Плериксофора. При этом у 2 пациентов несмотря на низкий уровень CD34⁺ проведены сеансы афереза. В первом случае CD34⁺ составили 12 cell/μL и за 2 сеанса собрано 2,99×10⁶ CD34⁺ клеток/кг. Во втором случае CD34⁺ составили 11 cell/μL и за 2 сеанса не было собрано целевых 2,0×10⁶ CD34⁺ клеток/кг. У остальных 29 пациентов (24 с ММ и 5 с лимфомой) мобилизация и сбор были удачными. В среднем CD34⁺ на 5-й день составил более 35±5cell/μL, а количество собранных CD34⁺

клеток/кг в среднем было $(3,14 \pm 1,5) \times 10^6/\text{кг}$. При анализе химиотерапевтического анамнеза, у пациентов с плохой мобилизацией было проведено более 4 курсов ПХТ, а в случае с лимфомами все 6 пациентов с неудачной мобилизацией принимали высокодозные курсы ПХТ с содержанием метотрексата и этапозида, и также получали не менее 4 курсов.

Ким А. Ю., Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Петровский Д. Ю., Сампиев М. С., Королева А. А., Садыкова Н. В., Голобоков А. В., Мишин Г. В., Ражаева М. У.

ПЕРИПРОТЕЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ В ПЕРИОД С 2015 ПО 2018 ГОД, ОПЫТ ОТДЕЛЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ

Введение. Эндопротезирование крупных суставов на данный момент является терапией выбора при терминальной стадии артропатии у пациентов с гемофилией, что неминуемо приводит к увеличению количества осложнений, самое грозное из которых — перипротезная инфекция.

Цель работы. Определить количество пациентов с гемофилией и перипротезной инфекцией, прооперированных в период с 2015 по 2018 год в отделении травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией, сравнив полученные результаты с общей популяцией.

Материалы и методы. Проанализированы протоколы операций в период с 2015 по 2018 год, из которых отобраны и проанализированы операции при перипротезной инфекции. Все операции проведены в отделении травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных с гемофилией ФГБОУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

Результаты и обсуждение. Всего за исследуемый период проведено 30 операций ревизионного эндопротезирования при перипротезной

Заключение. При мобилизации $\text{CD}34^+$ клеток на основе G-CSF, сбор стволовых клеток должен быть по возможности сразу же при достижении ремиссии. В данном исследовании прослежена зависимость снижения мобилизуемых $\text{CD}34^+$ клеток от количества проведенных ПХТ. Хорошим подходом может служить сбор и криоконсервация $\text{CD}34^+$ клеток и последующее продолжение ПХТ до начала ауто-ТКМ.

инфекции из 476 эндопротезирований, доля прооперированных перипротезных инфекций составила 6,3%. Перипротезные инфекции левого коленного сустава встречались 9 раз (30%), правого — 19 (63%). В случае с тазобедренным суставом за весь исследуемый период перипротезные инфекции данных суставов встречались 2 раза, правого — 1 раз (3%) и левого — 1 раз (3%). Перипротезная инфекция у пациентов с гемофилией В встречалась в 9 случаях (30%), во всех остальных случаях пациенты страдали гемофилией А. За весь исследуемый период рецидив инфекции встречался 3 раза (10%). По данным мировой литературы перипротезные инфекции в общей популяции возникают в 2% случаев.

Заключение. Данное исследование показало, что такое осложнение как перипротезная инфекция после эндопротезирования суставов у пациентов с гемофилией встречается чаще и чаще рецидивирует, чем в общей популяции. Поиск причин возникновения данного осложнения требует дополнительных исследований.

Кислова М. И.¹, Дмитриева Е. А.², Наумова Е. В.³, Почтарь М. Е.³, Луговская С. А.³, Кобзев Ю. Н.¹, Гладышева М. А.⁴, Обухова Т. Н.⁴, Бидерман Б. В.⁴, Судриков А. Б.⁴, Птушкин В. В.², Никитин Е. А.²

КОМБИНАЦИЯ ИБРУТИНИБА И ВЕНЕТОКЛАКСА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХЛЛ И КОМПЛЕКСНЫМ КАРИОТИПОМ

¹ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», ²ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, ³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ⁴ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ⁵ФГБОУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Исследования Kittai (2021) и Al-Sawaf (2020) показали неблагоприятное влияние комплексного кариотипа (КК) на показатели выживаемости у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) как на терапии ибрутинибом и венетоклаксом. Выбор оптимального режима терапии и ее продолжительность остаются неопределенными для пациентов высокой группы риска. Клинические исследования, включающие пациентов с неблагоприятными факторами прогноза, в настоящее время сфокусированы на подходе, основанном на динамической оценке минимальной остаточной болезни (МОБ) при терапии различными комбинациями ингибиторов ВТК и венетоклакса.

Цель работы. Оценка эффективности комбинации ибрутиниба и венетоклакса по сравнению с последовательной терапией ибрутинибом и венетоклаксом у пациентов с ХЛЛ и КК.

Материалы и методы. Данное наблюдательное исследование включало пациентов с ХЛЛ и кариотипом высокой сложности, ≥ 5 хромосомных нарушений, или комплексным кариотипом в комбинации с делецией 17p (КК+ del17p). Первая ретроспективная когорта пациентов включала пациентов, получавших терапию ибрутинибом (Имоно) до прогрессии с последующей терапией венетоклаксом, начиная с мая 2015 г. Вторая проспективная когорта включала пациентов, получающих комбинацию ибрутиниба и венетоклакса (IVen) с июля 2019. Комбинированная терапия продолжалась до достижения полной/частичной ремиссии с МОБ-негативным статусом в костном мозге в последовательных пункциях 1 раз в 3 месяца. Через 24 месяца терапии прием венетоклакса оставался на постоянном приеме. Оценка показателей выживаемости проводилась с учетом случаев смерти от COVID-19, так как пациенты наблюдались не в разные временные интервалы.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 94 пациента. В первой когорте — 50 пациентов, 44 — во второй. В первой когорте 34 пациента были переключены на терапию венетоклаксом. Характеристика пациентов представлена в табл. 1, 2. При настоящем периоде наблюдения IVen показал значимо лучшие показатели беспрогрессивной

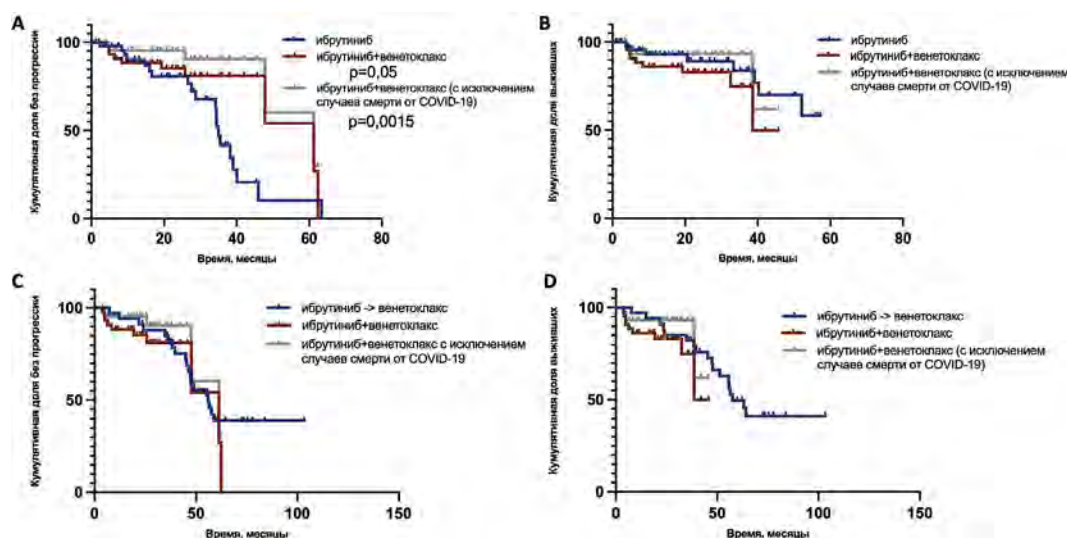


Рис. 1

выживаемости (БПВ) по сравнению с Имоно ($p=0,05$ и $p=0,0015$, рис. 1А, В). Отличия в общей выживаемости (ОВ) не отмечены ($p=0,22$ и $p=0,83$). В подгруппе пациентов Имоно, кто переключился на последующую терапию венетоклаком, время до второй прогрессии не имело отличий с БПВ на терапии Iven ($p=0,43$ и $p=0,6$), различий в ОВ не было ($p=0,27$ и $p=0,76$) (рис. 1С, D). В группе пациентов Имоно большинство достигло частичной ремиссии с лимфоцитозом к 12 месяцу терапии. В группе Iven частота достижения МОБ-негативной ремиссии постепенно нарастала с увеличением продолжительности терапии (рис. 2). При медиане периода наблюдения 24 месяца 27 пациентов достигли полной ремиссии (79%) и 16 пациентов (47%) имели неопределяемую МОБ. 11 пациентов (25%) в группе Iven имели возможности окончить лечение по причине МОБ-негативности.

Заключение. Iven значительно превосходит Имоно у пациентов высокой группы риска с комплексным кариотипом и является высоко эффективным

пероральным режимом, позволяющим достичь МОБ-негативного ответа у большинства пациентов. Для оценки различий одновременного и последовательного приема ибрутиниба и венетоклакса необходимо дальнейшее наблюдение.

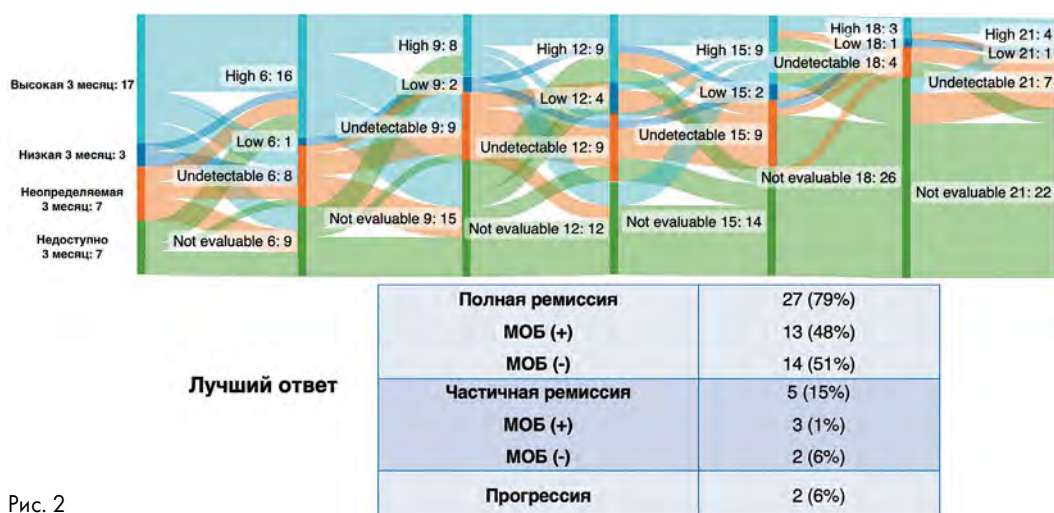


Рис. 2

Таблица 1

Характеристика	Ибрутиниб	Ибрутиниб + венетоклакс	p
Всего пациентов	50	44	–
Медиана возраста (разброс)	65 (34–83)	63 (30–80)	0,4458
Мужчины/женщины	28/22	22/22	0,9431
Стадия по Binet на момент начала ибрутиниба			
A	–	–	
B	26 (52%)	30 (68%)	0,2422
C	24 (48%)	14 (32%)	
ECOG			
0–1	46 (92%)	44 (100%)	
2–4	4 (8%)	–	0,118
КК высокой сложности (≥5 нарушений)	42 (84%)	37 (84%)	
КК (≥3 нарушения) + делеция 17p	8 (16%)	7 (16%)	0,2168
Делеция 17p	35 (70%)	28 (64%)	0,4696
Немутированный IGVH	45/45 (100%)	31/36 (86%)	0,2394
Медиана линий предшествующей терапии (разброс)	2 (0–7)	1 (0–5)	0,2502
Синдром Рихтера	4 (8%)	0	0,8700

Таблица 2

Характеристика	Ибрутиниб + Венетоклакс	Ибрутиниб → Венетоклакс	p
Всего пациентов	44	34	–
Медиана возраста (разброс)	63 (30–80)	60 (31–84)	0,8
Мужчины/женщины	22/22	21/13	0,3
Стадия по Binet на момент начала ибрутиниба			
A	–	–	
B	30 (68%)	20 (59%)	0,4
C	14 (32%)	14 (41%)	
ECOG			
0–1	44 (100%)	31 (92%)	
2–4	–	3 (8%)	0,08
КК высокой сложности (≥5 нарушений)	37 (84%)	31 (92%)	
КК (≥3 нарушения) + делеция 17p	7 (16%)	3 (8%)	0,5
Делеция 17p	28 (64%)	16 (47%)	0,08
Немутированный IGVH	31/36 (86%)	28/28 (100%)	0,06
Медиана линий предшествующей терапии (разброс)	1 (0–5)	2 (0–7)	0,0086
Синдром Рихтера	0	3 (8%)	0,08

Клеина Е. В.¹, Волошин С. В.¹, Семенова Н. Ю.¹, Бакай М. П.¹, Смирнова А. П.¹, Лазарева Н. М.¹, Карягина Е. В.², Успенская О. С.³,
Зюзгин И. С.⁴, Сидоркевич С. В.¹, Мартынкевич И. С.¹

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АБЕРРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МАНТИЙНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

¹ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА РФ», ²СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», ³ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»,
⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Введение. Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) — агрессивная опухоль из зрелых В-лимфоцитов с прогрессирующим клиническим течением. Однако у 15% больных выявляются индолентные клинические формы МКЛ. Такая гетерогенность в клиническом течении определяется наличием множественных генетических аномалий. Таким образом, на сегодняшний день является важным изучение хромосомных и генетических характеристик опухолевого клона, их прогностической значимости для общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных МКЛ.

Цель работы. Определить частоту встречаемости и прогностическое влияние на ОВ и БРВ комплексного кариотипа (КК), aberrаций гена MYC, изменений хромосомы 17, «double-hit» МКЛ.

Материалы и методы. Представлены результаты стандартного цитогенетического и FISH-исследований 117 пациентов с МКЛ.

Результаты и обсуждение. Кариотип методом СЦИ проанализирован у 80 больных. Нормальный кариотип (НК) обнаружен у 44/80 (55,0%) пациентов. Кариотип с 1–2 хромосомными aberrациями (ХА) определялся у 15/80 (18,75%) больных, в 26,25% (21/80) случаев выявлялся КК (3 и более ХА). Анализ ОВ показал, что у пациентов с ХА медиана (Ме) ОВ значимо ниже, чем у больных с НК,

62 мес vs 144 мес ($p=0,002$). При оценке БРВ у больных с патологическим кариотипом (ПК) обнаружена тенденция к снижению Ме БРВ по сравнению с пациентами с НК (48 vs 120 мес, $p=0,070$). Статистический анализ ОВ и БРВ у пациентов с КК продемонстрировал снижение как Ме ОВ (49 мес vs 144 мес ($p<0,001$)) и БРВ (32 vs 120 мес) ($p=0,015$). Транслокация t(11;14) методом FISH обнаружена у 82/117 (70,1%) пациентов. Делеция гена TP53 и моносомия хромосомы 17 выявлены у 27/117 (23,1%) больных. Анализ ОВ и БРВ у больных с aberrациями гена TP53, показал, что Ме ОВ и БРВ значимо ниже у пациентов с изменениями TP53 (28 vs 144 мес — для ОВ ($p<0,001$), и 25 vs 137 мес — для БРВ ($p=0,005$)). FISH-исследование aberrаций гена MYC проведено у 117 больных. Изменения MYC выявлены у 29/117 пациентов (24,8%). Анализ ОВ, выявил укорочение Ме ОВ у пациентов с нарушениями MYC (43 vs 108 мес) ($p=0,013$). Различия медиан БРВ у больных с изменениями MYC и отсутствием aberrаций с вовлечением MYC не были статистически значимы ($p=0,089$). Ме БРВ у пациентов без нарушений MYC составила 48 мес, в то время как у больных с aberrациями MYC БРВ была 24 месяца. У больных «double-hit» МКЛ, с сочетанием aberrаций MYC и транслокацией t(11;14)(22/117 (18,8%)) кариотип

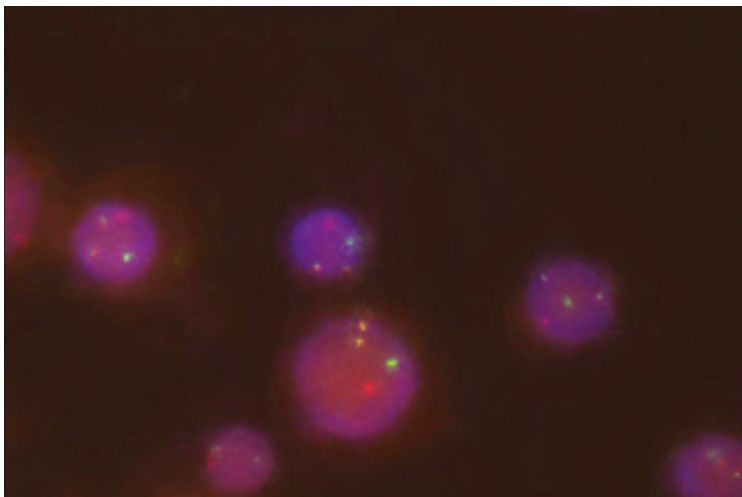


Рис. 1

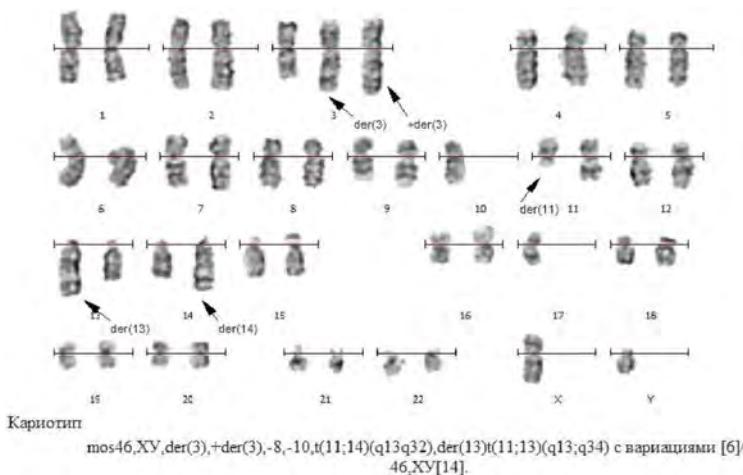


Рис. 2

проанализирован у 16/18 (88,9%) пациентов. ПК детектировался у 9/16 (56,3%) больных, в 88,9% (8/9) случаев обнаруживался КК. FISH-исследование выявило амплификацию MYC у 20/22 (90,9%) больных и увеличение копийности MYC с делецией теломерного и центромерного участка MYC (1/22 (4,5%) для каждого случая). Аберрации с вовлечением гена TP53 в данной подгруппе обнаруживались у 10 из 22 (45,5%) больных (в 70% (7/10) случаев — делеция TP53, 30% (3/10) — моносомия хромосомы 17).

Заключение. Комплексный подход в генетической диагностике МКЛ с применением СЦИ и FISH позволяет оценить генетический профиль каждого пациента с МКЛ и обнаружить группу больных высокого риска, к которой относятся пациенты с КК, аберрациями генов MYC и TP53, а также выявить прогностически неблагоприятную подгруппу больных «double-hit» МКЛ.

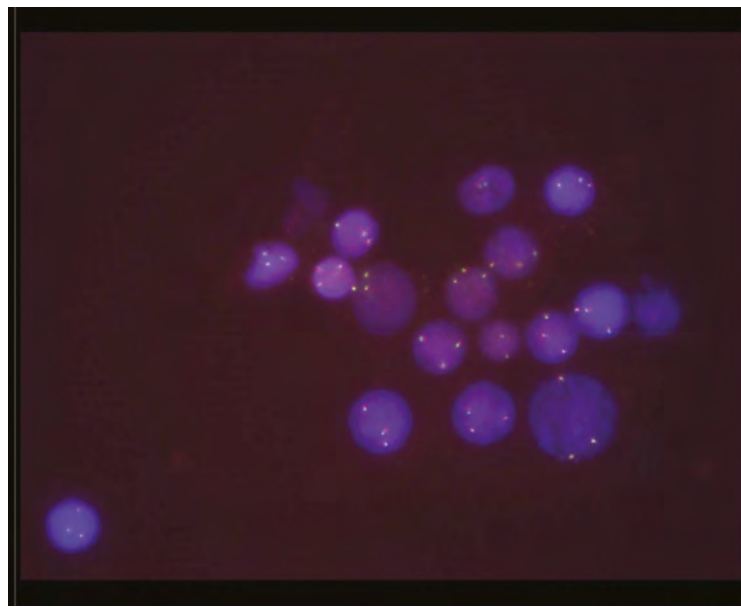


Рис. 3

Ключагина Ю. И.¹, Зейналова П. А.¹, Громова Е. Г.², Семенова А. А.², Петрова Г. Д.², Валиев Т. Т.¹, Ибрагимов А. М.², Аракелян А. В.¹, Шпирко В. О.², Тумян Г. С.²

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПЕРВИЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ И ГЕМОДИАЛИЗ-ЗАВИСИМОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Почечная недостаточность (ПН) — одно из наиболее частых осложнений множественной миеломы (ММ), которое диагностируется у 20–50% первичных пациентов, 5% пациентов в дебюте заболевания нуждаются в проведении сеансов гемодиализа. Тяжелая ПН ассоциирована с повышенным риском ранней летальности и высокой частотой осложнений.

Цель работы. Оценить эффективность выполнения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у пациентов с ММ, протекающей в дебюте с гемодиализ-зависимой почечной недостаточностью (ГДЗПН).

Материалы и методы. В исследование было включено 8 пациентов (5 мужчин и 3 женщины), которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2002 по 2020 г., с диагнозом впервые выявленная ММ, протекающая в дебюте с ГДЗПН со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м². Всем пациентам была выполнена ауто-ТГСК. Медиана возраста составила 52 года (диапазон 36–59 лет). Медиана уровня креатинина — 520 мкмоль/л (диапазон 351–978 мкмоль/л). Значения СКФ (СКД-EPI) в дебюте ММ варьировали от 4 до 14 мл/мин/1,73 м² (медиана СКФ 8,57 мл/мин/1,73 м²). Цитогенетическое исследование методом FISH выполнено у 6 (75%) пациентов, у 1 (12,5%) пациента выявлена t(4;14). Медиана времени от начала гемодиализа до старта противоопухолевой терапии составила 1 день (диапазон 0–9 дней). В среднем, требовалось проведение 12 сеансов до достижения независимости от гемодиализа (диапазон 3–49 сеансов). Медиана времени до достижения независимости от гемодиализа составила 22,5 дня

(диапазон 4–115 дней). Биопсия почки была выполнена у 2 (25%) пациентов. В качестве индукционной терапии 6 (75%) пациентам были проведены бортезомиб-содержащие схемы (CyBORd, VCP). Смена индукционной терапии ввиду недостаточного противоопухолевого эффекта потребовалась у 2 (25%) пациентов. Предтрансплантационное кондиционирование мелфаланом в дозе 200 мг/м² проведено у 5 (62,5%) больных, в дозе 140 мг/м² — у 2 (25%) пациентов. У одной пациентки режим кондиционирования включал мелфалан 120 мг/м² и бендамустин 100 мг/м². Однократная ауто-ТГСК выполнена у 7 (87,5%) пациентов, tandemная — у 1 (12,5%) пациента. Все пациенты на момент выполнения ауто-ТГСК были независимыми от проведения сеансов гемодиализа.

Результаты и обсуждение. Перед этапом ауто-ТГСК частота общего ответа составила 100%: полная ремиссия достигнута у 1 (12,5%) пациента, очень хорошая частичная ремиссия — у 4 (50%) пациентов, частичная ремиссия констатирована у 3 (37,5%) пациентов. Почечный ответ в процессе индукционной терапии был достигнут у всех 8 (100%) пациентов, включая 6 (75%) пациентов с полным почечным ответом, 1 (12,5%) — с частичным почечным ответом и 1 — с минимальным почечным ответом. При медиане наблюдения 3 года, выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 50%, общая выживаемость (ОВ) — 62,5%.

Заключение. Достижение гематологического и почечного ответов, независимости от гемодиализа, а также выполнение ауто-ТГСК ассоциировано с улучшением показателей ВБП и ОВ у пациентов с ММ и ГДЗПН в дебюте

Ковынев И. Б., Яхонтов Д. А., Бады А. О., Пуртова Л. А., Поспелова Т. И.

КАРДИОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КУРСОВОЙ ТЕРАПИИ АГРЕССИВНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ

Введение. Наиболее эффективным фармакологическим инструментом лечения неходжкинских злокачественных лимфом (НХЗЛ) остаются препараты циторедуктивной полихимиотерапии (ПХТ), а среди них — антрациклиновые противоопухолевые антибиотики. Однако, надежный противоопухолевый результат их применения сочетается с существенным токсическим повреждением тканей. При этом наиболее значимым нежелательным эффектом является кардиотоксичность. Одним из объективных методов выявления ранних изменений миокарда является определение уровня N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP). Изучение влияния на сердечно-сосудистую систему (ССС) пациентов агрессивными НХЗЛ небольших суммарных доз антрациклинов в сочетании с другими цитостатическими компонентами программы ПХТ для разработки унифицированных регистров оценки состояния миокарда остается актуальной.

Цель работы. Оценка морфофункционального состояния миокарда у больных агрессивными вариантами НХЗЛ в период клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов полихимиотерапии) и сопоставления этих данных с частотой клинически верифицируемой у них на этом этапе патологии сердечно-сосудистой системы в сравнении с периодом дебюта лимфопролиферативной опухоли до начала лечения.

Материалы и методы. Проведено обследование состояния ССС 79 больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой в динамике

наблюдения — до начала лечения и в течение года после достижения клинико-гематологической ремиссии после 4–6 курсов ПХТ. Наряду со стандартным обследованием определялся уровень NT-proBNP и проводилось комплексное кардиологическое обследование, включавшее ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ.

Результаты и обсуждение. Было показано, что в динамике, на протяжении одного года наблюдения среди пациентов агрессивными вариантами НХЗЛ достоверно увеличивается количество больных аритмиями (с 5,0 до 8,0%); артериальной гипертензией (с 11,3 до 13,9%), сердечной недостаточностью (с 13,0 до 21,5%), что сопровождается достоверным повышением концентрации сывороточного NT-proBNP с $(98,8 \pm 20,7)$ пг/мл до $(110,8 \pm 23,8)$ пг/мл; $p < 0,01$.

Заключение. У больных агрессивными формами НХЗЛ к моменту достижения клинико-гематологической ремиссии после проведения 4–6 курсов ПХТ в течение одного года отмечено увеличение частоты случаев заболеваний сердечно-сосудистой системы. Эти нарушения сопровождались значимым нарастанием концентрации NT-proBNP. Исследование показало, что с целью уменьшения риска кардиоваскулярных осложнений у больных ДВККЛ до начала проведения курсовой ПХТ, включающей антрациклиновые противоопухолевые антибиотики, необходимо оценивать состояние ССС с определением морфофункциональных и биохимических показателей состояния миокарда и при выявлении показаний назначать превентивную кардиопротективную терапию.

Ковынев И. Б.¹, Агакишиев М. М.²

ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СТИГМЫ ФЕРРОПТОЗА МИЕЛОКАРИОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

¹ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, ²ГГЦ МЗ НСО

Введение. Ферроптоз (ФП) — это новая форма запрограммированной клеточной гибели (ЗКГ), характеризующаяся избыточным накоплением железа и последующим нарушением окислительно-восстановительного баланса клетки. Открытие ФП принадлежит Бренту Р. Стоквеллу, который в 2012 году описал его на мутантных клеточных линиях Ras. С этим новым типом ЗКГ сегодня связывают перспективы разработки новых стратегий лечения злокачественных новообразований вообще и гемобластозов в частности. В отличие от апоптоза ферроптоз обладает не только характерным профилем биохимических процессов, но и уникальными морфологическими особенностями.

Цель работы. Оценить встречаемость цитоморфологических и цитохимических признаков ферроптоза в клетках костного мозга у первичных больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и его связь с классическими критериями прогноза.

Материалы и методы. Изучались данные историй болезни и диагностические материалы (мазки стерильного пунктата и отпечатков трепанобиоптата) 41 первичного больного с ХМЛ до начала лечения. Анализировались цитоморфологические и цитохимические особенности распределения внутри- и внеклеточного железа (Fe) в костном мозге.

Результаты и обсуждение. На первом этапе исследования у всех больных были проанализированы мазки костного мозга, окрашенные по Романовскому. В цитоморфологических препаратах 12 пациентов (29,3%) в макрофагальных клетках и внеклеточно были выявлены большие скопления пигмента в виде крупных гранул зеленого цвета. Для определения физической природы данного вещества на нативных

мазках костного мозга этих пациентов была проведена цитохимическая реакция с берлинской лазурью. Во всех случаях пигмент дал выраженную положительную реакцию, что подтвердило принадлежность гранул к гемосидерину. С целью определения влияния нарушений обмена костномозгового пула железа на течение болезни было проведено сравнение клинических характеристик двух групп: с наличием цитоморфологических признаков перегрузки Fe (исследуемая группа) и без них (общая группа). Выявлены различия по возрастной характеристике: в общей группе средний возраст составил 56 ± 3 года, в исследуемой подгруппе возраст пациентов был моложе — 43 ± 3 года. По гендерному признаку различий между группами не было. В группе с высоким уровнем гемосидерина в костном мозге 11 пациентов (27%) имели критерии третьей группы риска (группа неблагоприятного прогноза по Socal), в то время как у пациентов без признаков нарушения обмена железа — эти критерии были выявлены только у 7 больных (18%).

Заключение. Таким образом, при ХМЛ обнаружены цитоморфологические и цитохимические признаки ферроптоза с нарушением обмена костномозгового пула железа и перегрузки гистиоцитарно-макрофагальных клеток гемосидерином. Выявленные изменения коррелировали с факторами неблагоприятного прогноза заболевания и более молодым возрастом пациентов. Полученные в результате исследования новые данные могут существенно дополнить систему прогностической оценки течения ХМЛ и служить индивидуализации терапии для пациентов из различных групп риска, а также поиску новых методов терапии миелопролиферативной опухоли.

Кодзокова А. А., Щецова О. О., Королева Д. А., Звонков Е. Е.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПОЖИЛОГО БОЛЬНОГО С ПЕРВИЧНОЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная тестикулярная лимфома (ПТЛ) — редкое заболевание, характеризуется крайне неблагоприятным течением с высоким риском развития рецидива в ЦНС, контралатеральное

яичко и другие экстра nodальные органы. Встречается чаще у пожилых (медиана возраста 60 л). При применении стандартных подходов к терапии ПТЛ ОВ 30–50%. Для пожилых больных с сопутствующей

патологией тактика не разработана. В настоящее время ПТЛ отнесена к группе МСД диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Для МСД подгруппы характерно сочетанное наличие мутаций в генах *MYD88* и *CD79B*, что оправдывает применение ингибитора БТК ибрутиниба (I). Кроме того, характерной особенностью ПТЛ является гиперэкспрессия белка MUM 1, что объясняет эффективность применения иммуномодулятора леналидомида (L). Таким образом, рациональна

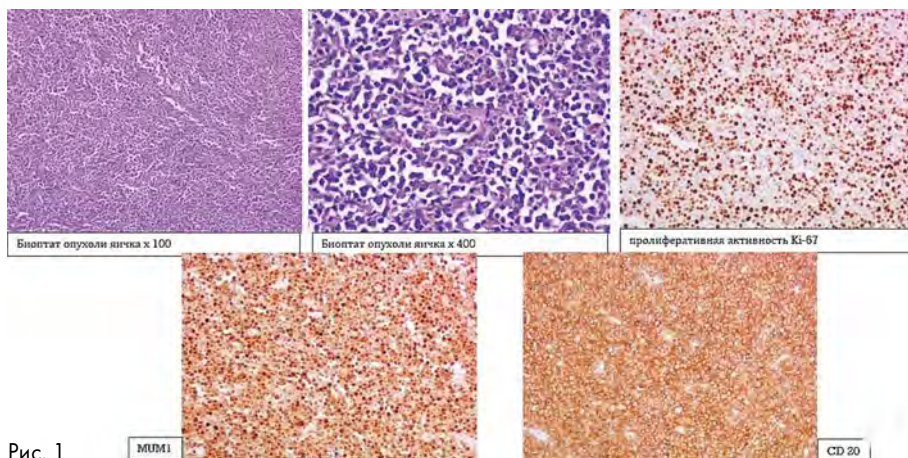


Рис. 1

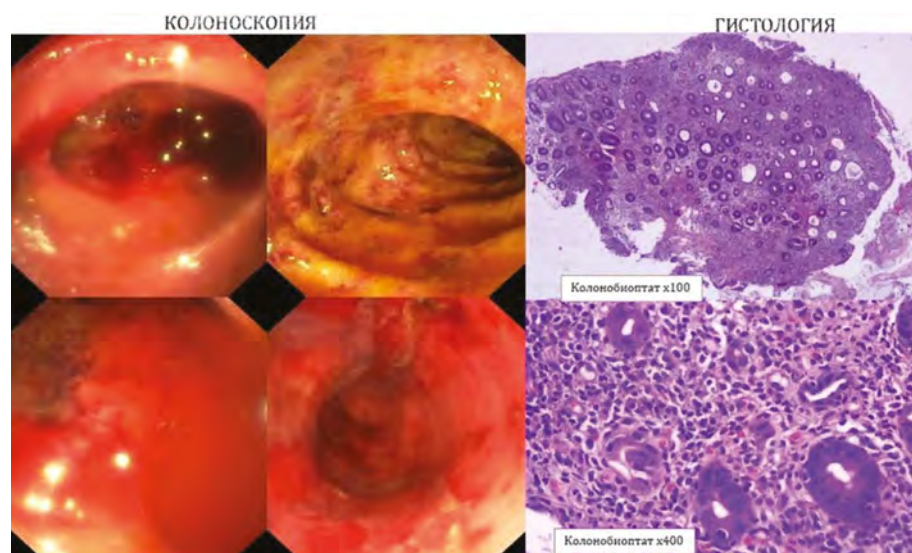


Рис. 2

интеграция I и L для пожилых больных в стандартные программы ПХТ с целью повышения эффективности терапии.

Цель работы. Продемонстрировать успешный опыт лечения ПТЛ у пожилого больного, с *mut TP53*, и тяжелой сопутствующей патологией.

Материалы и методы. Пациент 66 лет, в феврале 2023 г. самостоятельно обнаружил объемное образование правого яичка. Выполнена орхофуникулэктомия. По данным гистологического и иммуногистохимического исследований (рис. 1) удаленного яичка был установлен диагноз ПТЛ, non-GCB типа, DE (с- Мус/BCL-2). По данным МРТ было выявлено объемное образование в брюшной полости и забрюшинном пространстве размерами 26×12 см. При дообследовании выявлена мутация гена *MYD88* с аллельной нагрузкой 75%, патогенная мутация в гене *TP53* с аллельной нагрузкой 80%. По результатам исследований СМЖ и МРТ головного мозга данных за поражение ЦНС получено не было.

Результаты и обсуждение. Учитывая возраст больного (66 лет), наличие *mut* в гене *TP53* было принято решение о проведении ПХТ по программе R-CHOP с интеграцией ибрутиниба и леналидомида. Однако, после первого введения ритуксимаба на следующие сутки у пациента было отмечено развитие энтеропатии и ЖКК. Выполнена колоноскопия с биопсией, по результатам гистологического исследования биоптата слизистой кишки был верифицирован неспецифический язвенный колит (НЯК) с выраженными признаками обострения (рис. 2). В качестве лечения НЯК проводилась терапия сульфосалазином и анти-TNF ингибитором инфликсимабом. На фоне проводимой терапии отмечалась ремиссия НЯК. С 20.03.2023 по 12.05.2023 была полностью проведена терапия по программе R-CHOP № 4 с интеграцией леналидомида и ибрутиниба (m-SMART-START). Достигнута полная ремиссия (ПР), сохраняется + 6 мес.

Заключение. Благодаря проведению комплексной терапии у пациента была достигнута ПР ПТЛ с *mut* в гене *TP53* и НЯК. Таким образом, для пожилого больного ПТЛ, с тяжелой сопутствующей патологией продемонстрирована высокая эффективность применения программы m-SMART-START с приемлемым профилем токсичности. Однако, учитывая наличие *mut* в гене *TP53* существует высокая вероятность развития рецидива заболевания. В качестве 2 линии терапии единственной перспективной опцией в этой группе является выполнение CAR-T терапии.

Козаев Г. М., Исинова Г. А., Галстян Г. М., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Блудова А. Е., Плиева И. И.

УСПЕШНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО КУРСА ПО ПРОГРАММЕ АЗАЦИТИДИН, ВЕНЕТОКЛАКС У ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА С ОМЛ, КОМОРБИДНЫМ СТАТУСОМ И ТЯЖЕЛЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Лечение ОМЛ у пожилых больных с коморбидным статусом является сложной задачей при применении не только стандартных программ химиотерапии, но и при низкодозном химиотерапевтическом воздействии, так как высок риск развития фатальных осложнений, что вынуждает прерывать лечение.

Цель работы. Представить случай успешного применения модифицированного курса по программе азацитидин, венетоклакс у пожилого пациента с ОМЛ, коморбидным статусом и тяжелыми инфекционными осложнениями.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинской документации пациента.

Результаты и обсуждение. Пациент 67 лет, в анамнезе аденокарцинома сигмовидной кишки (состояние после гемиколэктомии), гипертоническая болезнь, мерцательная аритмия, инсулинзависимый сахарный диабет 2 типа. 25.05.2023 больной с жалобами на слабость, кровоточивость десен, протекающие на фоне цитопении, был направлен в ФГБУ «НМИЦ гематологии», где был установлен диагноз острый

миелоидный лейкоз с признаками миелодисплазии и комплексным кариотипом на основании клинического анализа крови (гемоглобин 58 г/л, лейкоциты $0,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $10 \times 10^9/\text{л}$), цитологического (бластные клетки 83,3%), иммунофенотипического (бластная популяция 87,9%: $\text{CD45}^{\text{low}}\text{CD34}^+\text{CD117}^+\text{HLADR}^+\text{CD99}^+\text{CD38}^+\text{CD11a}^+\text{CD13}^+\text{CD15}^{\text{low}}$) и стандартного цитогенетического исследования (49, XY, +6+8+10[10]/46, XX [10]). При поступлении состояние больного было крайне тяжелым. Диагностирована клинко-лабораторная картина сепсиса на основании пиретической лихорадки до $39,7^\circ\text{C}$, ПКТ 21 нг/мл., микробиологического исследования крови по данным которого выявлен рост *Streptococcus pneumoniae*. Также установлена катетер-ассоциированная инфекция на основании роста *Staphylococcus epidermidis*. Наблюдались тяжелые неврологические нарушения: спутанность сознания с последующим развитием сопора, судорожный синдром, правосторонний гемипарез. По данным инструментальных методов исследования данных за ОНМК, очаговое поражение головного мозга не получено. При исследовании ликвора был обнаружен

нейтрофильный цитоз (35,2 кл/мкл), по результатам микробиологического исследования ликвора определена положительная реакция на наличие антигена *Streptococcus pneumoniae*. Нейролейкемия была исключена. Больной был переведен в отделение реанимации. Была назначена антибактериальная терапия меропенемом, ванкомицином, амикацином. Проводилась сахароснижающая, гипотензивная, антиаритмическая терапия. На фоне проведенной терапии достигнута нормотермия, восстановление сознания, разрешение гемипареза. С целью снижения

токсичности была выбрана модифицированная программа азациитидина (75 мг/м² п/к, дни 1–7), венетоклакс с уменьшением длительности приема до 7 дней (400 мг, дни 1–7). Курс был начат 25.05.23, венетоклакс был назначен после восстановления сознания с 29.05.23). После первого курса была достигнута МОБ-негативная ремиссия.

Закключение. Низкая токсичность данной программы при сохранении эффективности демонстрирует ее актуальность для особенно сложной категории пожилых пациентов с коморбидным статусом.

Козич Ж. М., Мартинков В. Н., Веялкин И. В., Близин Д. А.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ГОМЕЛЬСКОГО РЕГИОНА БЕЛАРУСИ

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Введение. Несмотря на то что в последние годы углубились знания о причинах возникновения и развитии плазмноклеточных новообразований, изучение закономерностей распространенности и заболеваемости является актуальным и необходимым условием для выявления возможных прогностических факторов риска у данной группы.

Цель работы. Изучить клинко-эпидемиологическая особенности и распространенность плазмноклеточных новообразований в Гомельском регионе Беларуси.

Материалы и методы. Проведен анализ впервые выявленных случаев заболевания множественной миеломой (ММ), плазмобластным лейкозом (ПЛ) и солитарной плазмоцитомой (СП) за период с 2011 по 2020 г. Выделены три группы исследования: пациенты моноклональной гаммапатией неуточненного значения МГНЗ ($n=172$), ММ ($n=113$), СП ($n=27$).

Результаты и обсуждение. За период с 2011 по 2020 год в Гомельской области РБ зарегистрировано 333 пациента с ПН — ММ, ПЛ и СП. Грубый интенсивный показатель первичной заболеваемости ММ составил 2,22 (1,98–2,48) на 100 000 населения в год. Среднегодовой темп прироста ААРС составил 2,3 (–2,88–7,54). ПН чаще встречались у лиц мужского пола. Группы не имели статистически значимых различий по возрасту, медиана возраста при ММ — 64,0 года (25% и 75% 56,0 до 69,0), 61,0 год (25% и 75% — 53,0 и 66,0) при МГНЗ, у пациентов СП — 61,0 (25% и 75% — 54,0 и 68,0) год ($p=0,086$). За время наблюдения трансформация МГНЗ до ММ зафиксирована в 6,67% (6) случаев, СП до ММ в 47,37% (9). Прогрессия ММ — в 24,75% (25) случаев. Хромосомные аберрации выявлены у 25

(14%) пациентов (6 пациентов МГНЗ, 19 пациентов ММ). Рецидив заболевания развился у 9 пациентов ММ с наличием цитогенетических изменений. Самыми неблагоприятными были выявлены делеции 13q и t(4;14). Среди пациентов МГНЗ хромосомные изменения выявлены у 7. Среди пациентов МГНЗ и СП не выявлено молекулярно-генетических маркеров. При СП выявлены поражения периферических костей скелета и позвонков. Прогрессия в течение наблюдения развивалась у пациентов, которые при аспирационной биопсии в костном мозге имели опухолевые ПК или ПК с аберрантным фенотипом и/или М-протеин до 15 г/л. В большинстве случаев при ММ встречалось множественное поражение костей скелета. У пациентов МГНЗ, по данным МРТ в 16,3% (28 пациентов) выявлена перестройка костной ткани. При анализе гистологического исследования КМ среди пациентов ММ преобладало диффузное расположение опухолевых клеток и диффузное со скоплениями от 5 до 90% с редукцией жировой ткани и угнетением нормального гемопоэза, в отличие от пациентов с МГНЗ и СП, где чаще преобладали единичные ПК или расположенные очагами опухолевые ПК, в некоторых случаях с сохранением нормального кроветворения.

Закключение. У большинства пациентов ПН заболевание диагностировано в возрасте старше 60 лет. Заболеваемость была несколько выше у мужчин, чем у женщин и увеличивалась с возрастом. Не выявлено тенденции к росту или снижению заболеваемости за период исследования. Развитие ММ было связано с микроокружением КМ, способствующего развитию остеодеструктивного синдрома. Неблагоприятный прогноз подтвержден у пациентов с хромосомными аберрациями и генетическими мутациями.

Колесникова М. А.¹, Сенькова А. В.², Зенкова М. А.²

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ШКАЛА РИСКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

¹ГБУЗ НСО Государственная клиническая больница № 2, ²ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук

Введение. Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) — заболевание крови, при котором происходит злокачественная трансформация и неконтролируемая пролиферация клеток-предшественниц миелоидного ряда. Одним из важных факторов, влияющих на исход терапии, является устойчивость опухолевых клеток к химиотерапевтическим агентам, что представляет собой одно из основных препятствий на пути улучшения результатов выживаемости пациентов с ОМЛ.

Цель работы. Разработка эффективной прогностической шкалы стратификации риска больных ОМЛ, основанной на выявлении чувствительности или резистентности опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам.

Материалы и методы. В исследование было включено 53 пациента: мужчины — 25 пациентов (47,2%), женщины — 28 пациентов (52,8%). Средний возраст пациентов составил $51,2 \pm 14,5$ года. Всем пациентам был выполнен стандарт обследования при ОМЛ. Опухолевые клетки были выделены из костного мозга пациентов по стандартной методике, далее были культивированы в среде IMDM, после чего их инкубировали с различными дозами цитостатических препаратов в течение 72 часов, добавляли раствор WST1, после чего при помощи спектрофотометра оценивали IC50. Количественное определение РНК было выполнено с помощью real-time qPCR. В рамках исследования было

Таблица. Прогностическая шкала при ОМЛ

Параметр	Формула	Баллы	Баллы	Баллы
Цитостатические препараты	* высокая чувствительность — 0, средняя чувствительность — 1, низкая чувствительность — 2	0	1	2
MDR1	** слабая экспрессия — 0, умеренная экспрессия — 1, выраженная экспрессия — 2	0	1	2
Первичный/вторичный ОЛ	Первичный — 0 баллов, вторичный 2 балла	0	–	2
Картиотип (наличие неблагоприятных генетических факторов)	Нет мутаций — 0 баллов, 1 отр. мутация — 1 балл, больше 1 неблагоприятной мутации — 2 балла	0	1	2
Возраст	<40 лет — 0 баллов, 40 — 60 лет — 1 балл, >60 — 2 балла	0	1	2
Иммунофенотип аберрантный	Отсутствие маркеров аберрантного иммунофенотипа — 0 баллов, наличие 1 из маркеров аберрантного иммунофенотипа — 1 балл, больше 1 из маркеров аберрантного иммунофенотипа — 2 балла	0	1	2
ИТОГО		0	5	12

* Сумма баллов чувствительности опухолевых клеток к каждому из цитостатических препаратов делится на их количество. ** Слабая экспрессия соответствует 0–15% от уровня клеток KB-8-5, умеренная экспрессия соответствует 15–25% уровня клеток KB-8-5; сильная экспрессия соответствует >25% уровня клеток KB-8-5. По сумме баллов определяется риск резистентности опухолевых клеток к стандартной ПХТ: 0–2 — низкая группа риска, 3–5 — промежуточная группа риска, 6–12 — высокая группа риска

выполнено иммуноцитохимическое определение Р-гликопротеина (Р-gp) в мазках костного мозга пациентов с ОМЛ.

Результаты и обсуждение. В настоящем исследовании оценивали ответ на противоопухолевую терапию у каждого пациента с ОМЛ после 1–2 курсов индукционной химиотерапии. Было проанализировано влияние на опухолевые клетки чувствительности к лекарствам, экспрессия мРНК MDRI, Р-gp на ответ на терапию и, как следствие, на прогноз для пациентов с ОМЛ. На основании данного исследования нами была разработана прогностическая шкала (таблица). Далее мы сравнили нашу прогностическую шкалу, стратификацию риска по генетике и стандартные стратификации прогнозов по их корреляции с ответом на терапию у пациентов с ОМЛ. Пациенты, получившие индукционную терапию с интенсивным лечением на основе антрациклинов (когорты 1), и те, кто получал неинтенсивную терапию низкими дозами цитарабина (когорты 2) анализировались отдельно. В когорте 1 распределение больных ОМЛ по группам риска

согласно нашей прогностической шкале лучше всего коррелировало с ответом на терапию ($r=0,84$). Распределение пациентов по кариотипу опухолевых клеток (стратификация риска по генетике) находится на втором месте по корреляции с ответом на терапию ($r=0,67$). Распределение пациентов согласно существующим в настоящее время прогностическим группам (стратификация прогноза по цитогенетическим/молекулярным маркерам и клиническим характеристикам) находится на третьем месте ($r=0,56$). В когорте 2 наша прогностическая шкала коррелировала статистически достоверно при ответе на терапию ($r=0,54$), корреляции между стратификацией рисков по генетике, стандартной стратификации прогноза и ответом на терапию не выявлено.

Заключение. Таким образом, стратификация риска больных ОМЛ по разработанной прогностической шкале значимо коррелирует с ответом на терапию и может быть использована в клинической практике для оценки эффективности планируемой терапии.

Кольгаева Э. И., Дроков М. Ю., Выборных Д. Э., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Паровичникова Е. Н.

СВЯЗЬ СЕМЕЙНОГО ПОЛОЖЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЮ И ДЕПРЕССИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. По данным отчетов ВОЗ социально-экономические факторы связаны с приверженностью лечению.

Цель работы. Оценить влияние семейного положения пациентов на приверженность лечению, а также депрессию.

Материалы и методы. В исследование включено 100 пациентов с диагнозом «острый лейкоз», которые поступили в НКО ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ для выполнения алло-ТГСК. В браке состояли 75% пациентов и 25% были холостыми. Пациентам мы предлагали заполнить Шкалу депрессии Бека и Российский опросник количественной оценки приверженности лечению КОП-25. С помощью КОП-25 мы вычисляли выражаемые в процентах индексы приверженности: модификации образа жизни (Сс), лекарственной терапии (Сд), медицинскому сопровождению (См), интегральную приверженность (С). Для всех индексов уровень значений в интервале до 50% интерпретируют как «низкий», от 51 до 75% — как «средний»,

75% и более — как «высокий». При помощи шкалы депрессии определяли отсутствие/наличие депрессивных симптомов, более и менее 10 набранных баллов соответственно.

Результаты и обсуждение. Связь с приверженностью лечению мы выявили по показателю — приверженность модификации образа жизни. У пациентов в браке высокий уровень отмечен в 28% случаев, средний — в 47% и низкий — в 25% ($p=0,004$). Среди холостых не было пациентов с высокой приверженностью, средним уровнем обладали 81% респондентов и низким — 19% ($p=0,004$). Нами обнаружена связь семейного положения пациентов с депрессией. У пациентов в браке депрессия более 10 баллов диагностирована в 33% случаев, у 67% депрессия отсутствовала ($p=0,046$). У холостых чаще диагностирована депрессия более 10 баллов — 78% случаев ($p=0,046$).

Заклучение. Таким образом, пациенты в браке более привержены лечению, а у холостых пациентов мы чаще диагностировали депрессию.

Комарцева Е. Ю.¹, Каплина А. А.¹, Козырева В. А.¹, Шатохин Ю. В.², Снежко И. В.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БОЗУТИНИБА В ПРЕОДОЛЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В 6-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТКИ С ХМЛ С МУТАЦИЯМИ КИНАЗНОГО ДОМЕНА ГЕНА *BCR-ABL Y255F/H, F359C/V, T315I*

¹ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», ²ФГБОУ РостГМУ, Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Ранее было показано, что 3-я линия терапии ИТК может быть эффективной у ряда лиц со значительным анамнезом предлеченности при невозможности проведения алло-ТГСК.

Цель работы. Описание клинического наблюдения эффективности бозутиниба в преодолении резистентности к терапии ИТК у пациентки с ХМЛ в 5 предшествующих линиях терапии.

Материалы и методы. Представлена история болезни пациентки с ХМЛ с мутациями киназного домена гена *BCR-ABL Y255F/H, F359C/V, T315I* на протяжении 24 лет лечения.

Результаты и обсуждение. Диагноз ХМЛ установлен пациентке в 1999 г. в возрасте 27 лет на основании лейкоцитоза до $238 \times 10^9/\text{л}$, бластемии 5%, спленомегалии до 174 мм без проведения молекулярно-генетического исследования. Терапия интерферонами осложнялась кожными аллергическими реакциями, в связи с чем переведена на гидроксикарбамид. В 2001 г. обследована в клинике Израиля, выявлен BCRABL (Р 210) в 43,77% метафаз и транслокация (9;22). Проводилась терапия иматинибом (гливеком). Спустя 5 лет, в 2006 г., отмечена потеря цитогенетического ответа (Ph-хромосома 42%, BCR-ABL 12,8% метафаз). Достичь ПЦО при дозе иматиниба 600 мг в течение 8 месяцев, затем 800 мг/сут не удалось. Наличие негематологической токсичности (отеочность, токсический гепатит) повлекло перевод на гидроксикарбамид на протяжении 4-х месяцев. С июня 2007 г. обследована в рамках клинического протокола «Бозутиниб во 2-й

линии терапии у пациентов в ХФ, ФА с отсутствием БЦО на иматиниб», обнаружены мутации *Y255F/H, F359C/V, T315I*. На фоне терапии бозутинибом в дозе 500 мг/сут на 3-м месяце терапии Ph-хромосома 21%, BCR-ABL 7,65%, соответственно к 6-му — 0% и 0,128%, к 12-му — 0% и 0,031%. По сентябрь 2010 г. (к моменту окончания протокола) — БМО, ПЦО, без выявления ДХА. С учетом лекарственного обеспечения с декабря 2010 г. принимала нилотиниб 600 мг/сут с сохранением ПЦО, БМО. В апреле 2013 г. при сохранении ГО — потеря ПЦО, БМО, Ph-хромосома 56%, BCR-ABL 65,136%. На фоне 800 мг/сут нилотиниба в августе 2013г. прогрессирование, далее продолжена терапия дазатинибом, сохранение спленомегалии 176 мм. С января 2014 г. в КИ III фазы «Эффективность панатиниба у пациентов с ХМЛ с мутацией *T315I*» прием панатиниба 45 мг в сутки в течение 4-х лет. По окончании исследования с марта 2019 г. переведена на бозутиниб 500 мг/сут, начало терапии сопровождалось контролируемой диспепсией. В течение 4-х лет сохраняется ПЦО, БМО (Ph-хромосома 0%, BCR-ABL 0,001%).

Заклучение. В течение 24 лет иматиниб, бозутиниб, нилотиниб, дазатиниб, панатиниб обеспечивали контроль опухолевой массы. У пациентки с ХМЛ с мутациями киназного домена гена *BCR-ABL Y255F/H, F359C/V, T315I* повторный прием бозутиниба показал высокую эффективность в преодолении резистентности к ИТК предыдущих линий лечения.

Конова З. В., Хамаганова Е. Г., Урыбин И. Ю., Гальцева И. В., Дроков М. Ю., Масликова Ю. В., Попова Н. Н., Михальцова Е. Д., Королева О. М., Сайдуллаева И. С., Кольгаева Э. И., Омарова Ф. А., Дубняк Д. С., Довыденко М. В., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

ВЛИЯНИЕ ГЕНОВ КИЛЛЕРНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК И ИХ ЛИГАНДОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Рецидив основного заболевания остается главной проблемой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и достоверно влияет на долгосрочные результаты пациентов с гемобластомами. Натуральные киллерные клетки (НК-клетки) восстанавливаются одними из первых после трансплантации и могут играть решающую роль в предотвращении ранних рецидивов, благодаря развитию аллореактивного НК-клеточного иммунного ответа, который возможен при наличии у донора ингибирующего киллерного иммуноглобулиноподобного рецептора (КИР), к которому нет лиганда у реципиента.

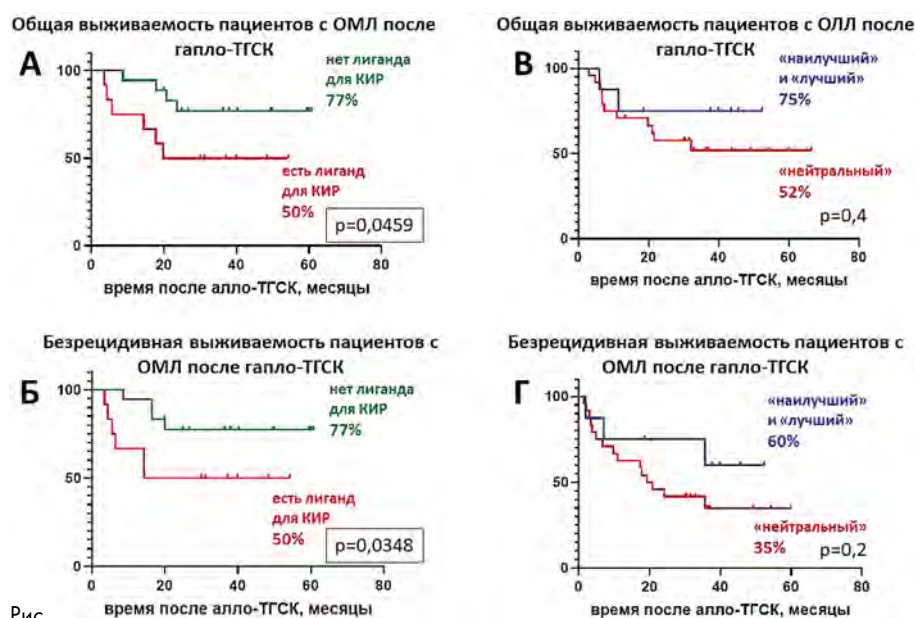
Цель работы. Оценить результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (гап-ло-ТГСК) у пациентов с острыми лейкозами в зависимости от вариантов ингибирующего КИР и их лигандов, а также В-контента.

Материалы и методы. В исследование было включено 62 пациента с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ, $n=30$) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ, $n=32$), которым была выполнена гап-ло-ТГСК в НМИЦ гематологии в период с 2018 по 2021 г. Характеристики пациентов представлены в таблице. HLA-генотипирование доноров и реципиентов проводили методом PCR-SBT. КИР-генотипирование геномной ДНК проводили наборами KIR-Tуре SSP Kit. По гаплотипам «В» выделяли три группы доноров: «нейтральный» — донор, у которого полностью отсутствует В-мотивы или присутствует только один; «лучший» — два или более В-мотива в теломерной и центральной частях; «наилучший» — донор с двумя В-мотивами и именно в центральной части. Анализ результатов гап-ло-ТГСК проводили по методу Каплана — Мейера. Сравнение показателей выживаемости в группах выполняли при помощи log-rank теста. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Отсутствие лиганда для ингибирующего КИР донора при статистическом анализе достоверно улучшило ОВ (77% против 50%, $p=0,0459$, рис. А) и БРВ (77% против 50%, $p=0,0348$, Рис.Б), а также существенно снизило вероятность рецидива (18% против 34%, $p=0,2$) у пациентов с ОМЛ. Результаты гап-ло-ТГСК у пациентов ОЛЛ в зависимости

от отсутствия/наличия лиганда для ингибирующего КИР достоверно не различались (ОВ: 52% против 75%, $p=0,3$; БРВ: 35% против 62,5%, $p=0,5$). При анализе результатов гап-ло-ТГСК в зависимости от КИР В-контента у пациентов с ОЛЛ в случае, если доноры имели «лучший» и «наилучший» В-контент, была отмечена тенденция к улучшению ОВ (75% против 52%, $p=0,4$, рис. В), БРВ (60% против 35%, $p=0,2$, рис. Г) и снижению вероятности рецидива (40% против 60%, $p=0,4$), хотя различия и не достигли статистической значимости. У пациентов с ОМЛ в зависимости от КИР В-контента существенных различий выявлено не было (ОВ: 72% против 63%, $p=0,6$; БРВ: 72% против 63%, $p=0,5$).

Заключение. Отсутствие лиганда для ингибирующего КИР донора приводит к активации НК-клеточной аллореактивности, что улучшает результаты гап-ло-ТГСК пациентов с ОМЛ. Долгосрочные результаты гап-ло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ потенциально может улучшить подбор донора на основании КИР В-контента, но это требует дальнейших исследований.



Коробицына О. В.¹, Шульга А. Г.²

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ВЕНЕТОКЛАКСОМ И ОБИНУТУЗУМАБОМ У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА С ДЕЛЕЦИЕЙ 17p (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

¹ГБУЗ ЧОКБ, гематологическое отделение, ²ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Введение. Применение венетоклакса как единственного терапевтического агента в качестве 1-й линии терапии в лечении ХЛЛ с делецией 17p показало высокую эффективность, и следующим этапом исследования терапевтических возможностей стала комбинированная терапия в сочетании с обинутузумабом.

Цель работы. Представить клинический случай эффективно-го применения комбинированной терапии венетоклаксом и обинутузумабом в лечении пациента с ХЛЛ из группы высокого риска с использованием в качестве критериев эффективности: отсутствие клинических проявлений; нормальные размеры лимфоузлов, печени и селезенки; показатели периферической крови: WBC $9 \times 10^9/\text{л}$; PLT $100 \times 10^9/\text{л}$; HGB 110 г/л; GRA $1,5 \times 10^9/\text{л}$.

Материалы и методы. В период с августа 2022 г. по ноябрь 2023 г. в гематологическом отделении ГБУЗ ЧОКБ в исследование включен 1 пациент (мужчина, 58 лет). Делеция локуса гена TP53/17p13 выявлена в 88% проанализированных интерфазных ядер методом FISH периферической крови. Обинутузумаб вводили в дозе 100 мг — Д1,

900 мг — Д2; 1000 мг — Д8,15, далее 1000 мг в сутки в Д1 с премедикацией. При этом проводилась постепенная эскалация дозы венетоклакса с 20 до 400 мг/сут. Количество проведенных курсов G-VEN — 6.

Результаты и обсуждение. Болезнь дебютировала в марте 2022 г. с увеличения периферических лимфоузлов, профузной потливости, похудания, нарастания общей слабости. Исходно: размеры периферических лимфоузлов до 10–12 см по всем группам, селезенка +3 см из-под реберной дуги, гиперплазия миндалин 2 ст, выраженные В-симптомы. На фоне терапии отмечена положительная динамика уже после первого курса лечения уменьшение размеров лимфоузлов, миндалин, лейкоцитоза, исчезновение В-симптомов. Лечение было выполнено в запланированном объеме. Нежелательных явлений 3–4-й степени: нейтропении, тромбоцитопении, анемии, а также СЛО на фоне лечения зарегистрировано не было. При контрольном обследовании в ноябре 2023 г.: самочувствие удовлетворительное, В-симптомов нет. ECOG 0–1. Периферические лимфоузлы не увеличены, селезенка не пальпируется, печень по краю реберной дуги.

ОАК от 28.11.2023: WBC $6,8 \times 10^9/\text{л}$, LYMPH# $3,03 \times 10^9/\text{л}$ RBC $5,3 \times 10^{12}/\text{л}$, HGB 154 г/л, PLT $251 \times 10^9/\text{л}$, GRA $3,76 \times 10^9/\text{л}$. Миелограмма: лф — 45,5%, КМ умеренно клеточный. Эритропоэз нормобластический. Гранулоцитарный росток представлен зрелыми формами. ИФТ костного мозга: полиморфноклеточный КМ. В-лимфоциты не обнаружены. МСКТ ОГК и ОБП: единичные увеличенные брыжеечные лимфоузлы справа с тяжистыми контурами; единичный увеличенный

подмышечный лимфоузел слева (13×14 мм). Таким образом, сохраняется клиничко-гематологическая ремиссия ХЛЛ. Каждый из поставленных критериев эффективности был достигнут.

Заключение. Эффект был достигнут после первого курса G-VEN, через 6 месяцев лечения достигнута полная клиничко-гематологическая ремиссия, которая сохраняется через 10 месяцев от терапии. Наибольшие перспективы венетоклакс имеет в составе комбинаций, в частности, с обинутузумабом, с целью минимизации линий терапии. Примечательным является конечность терапии, то есть возможность стоп-терапии после достижения МОБ-негативности у пациента.



Рис. 1



Рис. 2



Рис. 3

Королева Д. А., Щецова О. О., Габеева Н. Г., Бадмажапова Д. С., Смольянинова А. К., Ковригина А. М., Бидерман Б. В.,
Никulina Е. Е., Судариков А. Б., Обухова Т. Н., Звонков Е. Е.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ ПО ПРОТОКОЛУ «ПТЛ-2022»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная тестикулярная лимфома (ПТЛ) — самая частая опухоль яичек у мужчин старше 60 лет. Стандарт терапии — орхифуникулэктомия (ОЭ), ХТ по схеме R-CHOP и ЛТ на контралатеральное яичко — позволяет достичь 30–50% показателей БПВ. При применении более интенсивных подходов в ФГБУ «НМИЦГ» (протокол «ДВККЛ ЦНС-2007») из 12 больных у 6 (50%) развились рецидивы заболевания. ПТЛ отличается высокой тропностью к вовлечению ЦНС (в рецидиве до 30%). В дебюте заболевания процент сочетанного выявления ПТЛ с ЦНС неизвестен. Данные МРТ головного мозга и цитологического исследования СМЖ в ряде случаев не выявляют поражение ЦНС. Тактика терапии и профилактика поражения ЦНС при ПТЛ не разработана. Согласно классификации R. Schmitz ПТЛ отнесена к MCD подтипу ДВККЛ, в связи с чем рациональна интеграция в терапию ибрутиниба (I) и леналидомида (L). С 2022 года был разработан новый протокол «ПТЛ-2022», основанный на интеграции I и L в программы RmNHL-BFM-90/R-CHOP +/- ауто-ТГСК/ВВС в зависимости от возраста и поражения ЦНС.

Цель работы. Представить результаты терапии больных ПТЛ по протоколу «ПТЛ-2022».

Материалы и методы. В период с 2021 по 2023 г. в протокол «ПТЛ-2022» было включено 6 больных ПТЛ. Средний возраст составил 58 (45–75) лет. В 5 случаях была выполнена ОЭ, в 1 случае — биопсия яичка. При обследовании: ECOG: 0 — 2, 1 — 2, 3 — 1, 4 — 1, стадия по Ann Arbor 4 — 6 (100%), non-GCB тип — 6 (100%), t BCL6 — 3 (50%), мутация MYD88 в опухоли — 4 (67%), в свободной опухолевой ДНК (содНК) — 2 (33%). У 1/6 больных было выявлено сочетанное поражение яичка и вещества головного мозга, у 4/6 — нейрорлейкемия (2 — ИФТ, 2 — мутации в гене MYD88 в СМЖ). У 2 больных была выявлена мутация TP53.

Результаты и обсуждение. При проведении комплексного обследования (МРТ головного мозга, ИФТ и молекулярно-генетические исследования СМЖ) у 5 (84%) из 6 больных было выявлено сочетанное поражение яичка и ЦНС. В настоящее время у 4 из 6 больных полностью завершена терапия (таблица 1). В 1 группу до 55 лет включено 2 пациента с сочетанным поражением яичка и ЦНС (1 — паренхима, 1 — нейрорлейкемия (mutMYD88 в СМЖ)), из которых у 1 достигнута ПР при сроке наблюдения 25 мес, 2 на терапии. Во 2 группу в возрасте от 56 до 65 лет включено 2 больных (2нейрорлейкемия

(1 — *mutMYD88* в СМЖ, 1 — ИФТ), из которых у 1 достигнута ПР при сроке наблюдения 3 мес, 1 — на терапии. В 3 группу старше 66 лет включено 2 больных (1 — нейрорлейкемия по данным ИФТ). При сроках наблюдения +6, +8 мес у обоих больных сохраняется ПР.

Заключение. Для исключения нейрорлейкемии у больных ПТЛ применение только цитологического исследования СМЖ является недостаточным. Определение мутации в гене *MYD88* в ликворе является высокочувствительным методом диагностики, позволяющим

выявить поражение ЦНС при негативных результатах цитологического исследования и ИФТ. Выявление мутаций в гене *MYD88* в соДНК и СМЖ также позволяет оценивать результаты терапии. Уже после 1 курса ХТ у 4 больных мутации в гене *MYD88* обнаружены не были, что свидетельствует о высокой эффективности терапии. Комбинированное применение I и L с ХТ, с высокой вероятностью, позволит снизить процент рецидивов заболевания, в том числе, с поражением ЦНС.

Таблица. Характеристики и результаты терапии больных ПТЛ по протоколу «ПТЛ -2022»

ФИО, возраст	Нозология	Стадия по Ann Arbor	MYD88 в биоптате	Поражение ЦНС	Генетика	Терапия	Результаты
Н.П.А., 46	ДВККЛ	4	7%	+ (паренхима)	t BCL6	RIL-m NHL-BFM-90N#4 + ауто-ТГСК	ПР, 25 мес
М.С.С., 45	ДВККЛ TP53+	4	76%	+ (MYD88 в СМЖ)	Трисомия 3	RIL-m NHL-BFM-90N#4 + ауто-ТГСК	На терапии
М.А.В., 55	ДВККЛ	4	33%	+ (MYD88 в СМЖ)	Трисомия 18	RIL-m NHL-BFM-90/R-CHOPN#4 + ауто-ТГСК	ПР, 3 мес
Ц.С.П., 65	ДВККЛ	4	55%	+ (ИФТ)	Трисомия 3	RIL-m NHL-BFM-90/R-CHOPN#4 + ауто-ТГСК	На терапии
Р.А.И., 66	ДВККЛ TP53+	4	75%	—	Трисомия 8,18	RIL-CHOPN#4	ПР, 8 мес
Д.Б.А., 75	ДВККЛ	4	66%	+ (ИФТ)	Полисомия 3,8,18	RIL-CHOPN#4	ПР, 6 мес

Королева А. А., Выборных Д. Э., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Петровский Д. Ю., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Зоренко В. Ю.

ТИПЫ ВИКТИМНОГО ПОВЕДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гемофилия — это наследственное, сцепленное с X-хромосомой, нарушение свертываемости крови, связанное с дефицитом VIII или IX фактора крови (гемофилия А и гемофилия В соответственно). Основными клиническими проявлениями гемофилии являются кровоизлияния в крупные суставы, гематомы различных локализаций, гематурия, желудочно-кишечные кровоизлияния, кровоизлияния в центральную нервную систему. Кровоизлияния у пациентов с гемофилиями бывают как в результате травм, так и спонтанно (при тяжелых и среднетяжелых формах). Обстоятельства получения травм в отдельных случаях сопряжены с поведенческими особенностями пациентов. Такие особенности могут способствовать манифестации т.н. виктимного поведения, т.е. поведения с позиции жертвы.

Цель работы. Продемонстрировать психопатологические особенности виктимного поведения у больных тяжелой формой гемофилии.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2010 по 2015 г. было проведено исследование пациентов гемофилией А и В, поступивших в стационар с травмами различной степени тяжести. Выборку составили 48 пациентов (39 — с гемофилией А, 9 — с гемофилией В). Критерии включения в исследование — верифицированный диагноз гемофилии А или В и наличие признаков виктимного поведения. Исключение составили пациенты, состояние которых не позволяло в полной мере провести обследования, необходимые для данного исследования. Проведя анализ полученных результатов, а именно данные анамнеза, обстоятельства

получения травмы, частота обращения в медицинское учреждение за специализированной помощью при схожих обстоятельствах, было выделено несколько типов виктимного поведения.

Результаты и обсуждение. Проведенное исследование позволило выявить четыре типа виктимного поведения у пациентов с гемофилией. Паранойальный тип — обстоятельства получения травм связаны с попытками «восстановить справедливость». Виктимное поведение выступает в структуре паранойальных реакций. Диссоциативный тип — пациенты игнорируют опасность для своего здоровья в ситуации, приводящей к получению травм. Диссоциальный тип — так называемый агрессивный тип жертвы. Пациенты получают травмы в результате своих активных действий (нередко в результате алкогольного или наркотического опьянения). Зависимый тип — пассивный тип жертвы, когда пациенты не могут оказать сопротивления в силу своей физической слабости, возраста или беспомощного состояния. Среди наиболее частых повреждений были выделены черепно-мозговые травмы, рваные и колото-резаные раны, обширные гематомы и гемартрозы, переломы различных локализаций.

Заключение. Определение типов виктимного поведения пациентов является одним из необходимых компонентов комплексного подхода к лечению больных гемофилией. Своевременное выявление виктимного поведения позволяет улучшить качество жизни больных, повышать приверженность к терапии и профилактировать создание ситуаций, приводящих к высокой травматизации.

Королева Д.А., Щецова О. О., Габеева Н. Г., Татарникова С. А., Бадмажапова Д. С., Беляева А. В., Мангасарова Я. К., Марголин О. В., Магомедова А. У., Ковригина А. М., Бидерман Б. В., Никулина Е. Е., Судариков А. Б., Обухова Т. Н., Звонков Е. Е.

ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА mNHL-BFM-90 С ИНТЕГРАЦИЕЙ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная лимфома молочной железы (ПЛМЖ) — редкая экстрадогальная В-клеточная неходжкинская лимфома (НХЛ). Применение программы R-CHOP +/- ЛТ у больных с распространенными стадиями позволяет достичь 5-летней ОВ не более 45% и не предотвращает поражение ЦНС (риск рецидива до 28%). Частота сочетанного поражения МЖ и ЦНС в дебюте неизвестна. Перспективно использование современных методов диагностики для выявления оккультных поражений ЦНС (ИФТ, *mutMYD88* в СМЖ). Тактика терапии при вовлечении ЦНС в дебюте также не разработана. Согласно современной классификации ПЛМЖ относится к МСД подтипу ДВККЛ. Высокой эффективностью при МСД подтипе обладает ибрутиниб (I) и леналидомид (L), с доказанной синтетической летальностью при их комбинированном применении. Учитывая высокий риск поражения ЦНС рационально

использование интенсивных программ ХТ с использованием метотрексата и интеграцией леналидомида и/или ибрутиниба. Для молодых больных с поражением ЦНС в дебюте оправданно выполнение ауто-ТГСК в режиме кондиционирования ВВС, применяемого у больных с первичной лимфомой ЦНС.

Цель работы. Представить результаты терапии больных ПЛМЖ.

Материалы и методы. В период с 2020 по 2023 г. проводилась терапия 9 больным с ПЛМЖ (8-ДВККЛ, 1 — ДН). Средний возраст больных составил 44 (37–64) лет. При обследовании: ECOG: 0 — 7, 1 — 1, 2 — 1; стадии по Ann Arbor: 2 — 1 стадия, 4 — 2 стадия, 1 — 3 стадия, 2 — 4 стадия; по-ГСВ вариант — 100% (9), транслокации гена *BCL6* — 55% (5), *BCL6/c-Myc* — 11% (1), мутации в гене *MYD88* в опухоли — 22% (2). У 1/9 (11%) больных было выявлено сочетанное поражение МЖ и вещества головного мозга, у 1/9 (11%) — нейрорлейкемия

(по данным ИФТ и мутации в гене *MYD88* в СМЖ). Мутации в гене *TP53* не были выявлены не в одном случае.

Результаты и обсуждение. Из 9 больных поражение ЦНС было выявлено в 2 случаях (22%). Детальный анализ СМЖ (ИФТ, *mutMYD88*) позволили в одном случае диагностировать нейролейкемию при негативном цитологическом исследовании. В настоящее время у 6 из 9 больных полностью завершена терапия. Схемы терапии: RL-mNHL-BFM-90 (4), RImNHL-BFM-90 (1-DH), RIL-mNHL-BFM-90 (1 МЖ + нейролейкемия), RIL-mNHL-BFM-90 + ауто-ТГСК — (3, 1/3 — МЖ+ЦНС). У всех 6 больных сохраняется ПР при сроках наблюдения от 3 до 94 мес, в том числе у 2 больных с поражением ЦНС в дебюте (таб.1)

Заключение. Продemonстрирована необходимость комплексного обследования больных ПЛМЖ с целью выявления occultных

поражений ЦНС. Выполнение ИФТ и выявление мутаций в гене *MYD88* в СМЖ позволяют диагностировать нейролейкемию даже в случаях негативного цитологического исследования. По результатам исследования в дебюте заболевания в 22% случаях было констатировано сочетанное поражение МЖ и ЦНС. Первый опыт применения комбинации ибрутиниба и/или леналидомида с блоковой программой R-mNHL-BFM-90 +/- ауто-ТГСК/ВВС продемонстрировал высокую эффективность в терапии молодых больных ПЛМЖ, в том числе при сочетанном поражении МЖ и ЦНС. Добавление 2 таргетных препаратов к программе mNHL-BFM-90 не привело к увеличению токсичности. Необходимо дальнейшее увеличение числа больных и продолжительности сроков наблюдения для создания единого протокола лечения ПЛМЖ.

Таблица. Основные характеристики и результаты терапии больных ПЛМЖ

ФИО, возраст	Нозология	Стадия по Ann Arbor	MYD88 в биоптате	Поражение ЦНС	Генетика	Терапия	Результаты
Г.А.Г., 64	ДН	2	н/д	–	† BCL6/c-Мyc	RI-m NHL-BFM-90№4	ПР, 94 мес
Б.Л.В., 60	ДВККЛ	1	н/д	–	† BCL6	RL-m NHL-BFM-90№4	ПР, 42 мес
К.А.В., 38	ДВККЛ	2	н/д	–	–	RL-m NHL-BFM-90№4	ПР, 36 мес
Г.Т.В., 39	ДВККЛ+ЦНС	4	не выявлено	+ (паренхима)	† BCL6	RIL-m NHL-BFM-90№4 + ауто-ТГСК	ПР, 24 мес
А.Т.А., 47	ДВККЛ	2	66%	–	–	RL-m NHL-BFM-90№4	ПР, 12 мес
В.А.Л., 37	ДВККЛ+ЦНС	4	60%	+ (ИФТ СМЖ, MYD88 в СМЖ)	–	RIL-m NHL-BFM-90№6	ПР, 3 мес
Л.Н.В., 39	ДВККЛ	2	не выявлено	–	† BCL6	RIL-m NHL-BFM-90№4 + ауто-ТГСК	На лечении
З.И.А., 52	ДВККЛ	1	не выявлено	–	† BCL6	RIL-m NHL-BFM-90№4 + ауто-ТГСК	На лечении
С.А.С., 39	ДВККЛ	3	не выявлено	–	† BCL6	RL-m NHL-BFM-90	На лечении

Костин Ф. Н.

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ.
АКТУАЛЬНОСТЬ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ОКАЗАНИИ ПРОФИЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Медицина и система здравоохранения быстро меняются в век высоких технологий. Телемедицина, которая представляет собой оказание медицинских услуг и включает в себя диагностику, консультацию, лечение, маршрутизацию пациента, с использованием технологии двусторонней электронной аудиовизуальной связи в режиме реального времени — видеоконференцсвязь (ВКС). Телемедицина предлагает пациентам удобный формат оказания помощи, и экономии времени и финансов на посещение профильного специалиста. На данный момент телемедицина является одним из самых перспективных и активно развивающихся направлений в системе здравоохранения.

Цель работы. Изучить эффективность и необходимость использования телемедицинских технологий при оказании профильной медицинской помощи.

Материалы и методы. Проведен анализ деятельности телемедицинского центра ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (далее — Центр) за период 2019–2023 гг. Учитывалась информация о проведенных консультациях, референсных исследованиях, госпитализированных пациентах по итогам проведенных телемедицинских консультаций (ТМК). По запросу врачей из субъектов Российской Федерации (в том числе из «новых»

регионов), осуществляется оказание профильной медицинской помощи детям (анализ тактики лечения, определение дополнительных методов исследований, коррекция проводимой терапии).

Результаты и обсуждение. Опыт применения телемедицинских технологий по профилям «детская онкология и гематология», «иммунология» подтверждает востребованность данного формата работы, что отражается в ежегодном увеличении числа оказанных телемедицинских консультаций (рис. 1): ежегодное увеличение планируемых консультаций со стороны МЗ по проведению ТМК (среднегодовой прирост 41%), рост числа входящих заявок из субъектов РФ / телемед. консультаций (среднегодовой прирост 45%). Ежедневно через защищенные каналы связи поступают заявки на госпитализацию в Центр. Врачи-эксперты отдела телемедицинских технологий на основании проведенной телемедицинской консультации часто рекомендуют госпитализировать пациента, обладая богатым опытом ведения профильных пациентов и всем перечнем необходимого оборудования (рис. 2). Ежегодное увеличение запросов на госпитализацию составило: с 2021 по 2023 г. на 47%. Также наблюдается ежегодное увеличение госпитализированных пациентов: — с 2021 по 2023 г. на 43%.

Заключение. По итогам полученных данных в результате проведенного исследования, можно с уверенностью сказать, что формат

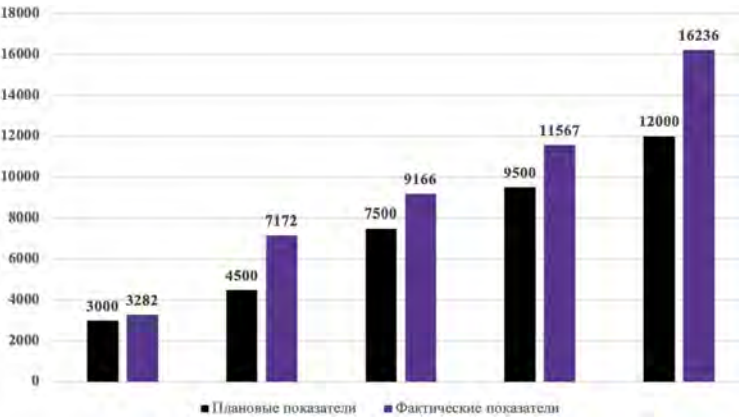


Рис. 1

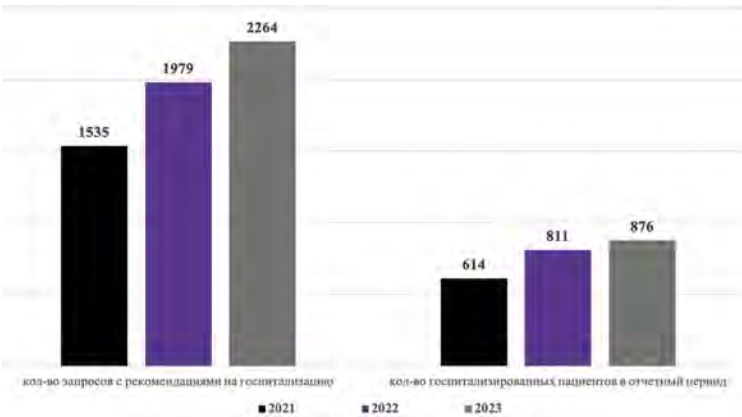


Рис. 2

дистанционных консультаций с применением цифровых технологий при оказании медицинской помощи по профилю «детская онкология и гематология», «иммунология» является эффективным и оперативным «помощником» специалистам из регионов Российской Федерации. Наиболее актуальным направлением среди телемедицинских

технологий выступила дистанционная диагностика и лечение сложных клинических случаев, так как с учетом специфики детских онкогематологических и иммунологических заболеваний, принятие решения о дальнейшей тактике лечения или госпитализации необходимо принимать в кратчайшие сроки.

Костин Ф. Н.

ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМЫ ЭЛЕКТРОННОЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ПРИМЕРЕ ПРОФИЛЯ «ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ И ГЕМАТОЛОГИЯ»

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Реализованные этапы цифровизации здравоохранения значительно упростили возможность анализа и дальнейшего внедрения имеющихся лучших практик (как в разных отделениях одной медицинской организации (МО), так и среди различных МО), а также возможность сравнения с «эталонной» МО по профилю «детская онкология и гематология».

Цель работы. Улучшение качества мониторинга службы «детская онкология и гематология» путем внедрения системы электронного бенчмаркинга для анализа оказания профильной медицинской помощи в медицинских организациях

Материалы и методы. По результатам выездных мероприятий специалистами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России было заполнено 89 аналитических отчетов, отражающих состояние службы по профилю «детская онкология и гематология» (исходная оценка). Вторым этапом, спустя полгода (первичная оценка) и год (динамическая оценка) на основании писем от руководителей медицинских организаций из субъектов Российской Федерации учитывались реализованные корректирующие

мероприятия (по результатам выездной проверки). В процессе заполнения формы электронной системы оценки качества профильной службы, происходит динамическое ранжирование медицинских организаций, с графическим представлением критериев.

Результаты и обсуждение. Была произведена оценка всех медицинских организаций по профилю «детская онкология и гематология» в Российской Федерации, динамика в организации службы по стране в целом, направлены рекомендации по улучшению ситуации, как руководителям МО, так и в региональные министерства здравоохранения. Была организована возможность сравнения отдельных клиник между собой, федеральных округов, а также ранжирование медицинских организаций в динамике и оценка ситуации в среднем по стране.

Заключение. Активное внедрение электронной системы анализа состояния службы во всех медицинских организациях разных уровней и разных профилей позволит значительно улучшить качество оказываемой медицинской помощи, а также повысит уровень конкурентной способности.

Кострома И. И.¹, Аксенова А. Ю.², Жук А. С.³, Зотова И. В.⁴, Степchenkova Е. И.⁴, Новицкий А. В.¹, Грицаев С. В.¹

ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», ²СПб Государственный университет, ³Университет ИТМО, СПб филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова, СПб Государственный университет, ⁴СПб Государственный университет, СПб филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова

Введение. Возникновение и дальнейшее течение множественной миеломы (ММ) — результат сложного взаимодействия разных биологических процессов. Наряду с клональной эволюцией, в ходе которой происходит накопление новых мутаций, немаловажную роль играет генетическая предрасположенность, которая определяет, в частности, стабильность генома миеломной клетки и метаболизм лекарственных препаратов. Известно, что увеличение числа драйверных мутаций сопряжено с неблагоприятным прогнозом опухолевых заболеваний крови.

Цель работы. Исследовать генетический полиморфизм больных ММ по генам, связанных с предрасположенностью или развитием ММ.

Материалы и методы. Исследованы образцы костного мозга (КМ) и периферической крови (ПК) 12 больных ММ. Плазматические клетки из КМ выделяли с помощью магнитных частиц, конъюгированных с антителами к маркеру CD138. Из плазматических клеток КМ выделяли ДНК с последующим секвенированием на платформе NGS Illumina 4000 со средним покрытием 100 для экзотов и 30 для полных геномов.

Результаты и обсуждение. Выявлено 172 мутации предрасположенности к ММ в 41 гене, при этом мутации 14 генов были обнаружены у 2 и более больных. Так мутации в генах *ULK4*, *XRCC5*, *KLC1* были найдены у всех обследованных больных (100,0%). Миссенс-мутация в гене *RFDW3* имела место у 8 больных (66,7%), мутации в гене *CCND1* — у 7 больных (58,3%), миссенс-мутации в гене *LRRC34* и различные мутации гена *TNFRSF15B* — у 3 больных

(25,0% и 25,0%) соответственно. Наряду с однонуклеотидными заменами, ассоциированными с ММ, выявлены мутации в 671 гене, для которых описана связь с ММ, причем изменения в 330 генах были обнаружены у всех больных. Среди них гены, участвующие в регуляции клеточного цикла, гены, кодирующие репликативные ДНК-полимеразы, гены гомологичной рекомбинации, гены репарации неспаренных оснований, гены эксцизионной репарации оснований и нуклеотидов, а также гены, вовлеченные в сигнальные пути *MAKR*, *PICK3-Akl*, *Ras* и *Rap1* и гены метаболизма лекарственных препаратов и ксенобиотиков. Были обнаружены мутации и в генах, кодирующих цитозин дезаминазы семейства *AID/APOBEC*. В общей сложности было найдено 90 изменений в генах *AICDA*, *APOBEC3A* и *APOBEC3B*. В гене *AICDA* чаще всего встречались гомозиготная замена rs1345004 в 5'-нетранслируемом регионе, интронные варианты rs2028373 и rs2518144, гомозиготный интронный вариант rs2076111 в гене *APOBEC3A*, гомозиготные миссенс-мутации rs2076109 и rs5995649, гетерозиготный вариант rs1065184 в 3'-нетранслируемой области в гене *APOBEC3B*.

Заключение. Обнаруженные наследуемые генетические варианты, а также сочетания разных генетических нарушений с высокой вероятностью определяет клиническую гетерогенность ММ, в частности, неблагоприятный характер течения заболевания и неэффективность отдельных лекарственных препаратов и схем лечения у разных пациентов. Для выделения прогностических групп больных ММ в соответствие с их генотипом необходимо дальнейшее накопление клинических и лабораторных данных.

Кострома И. И.¹, Аксенова А. Ю.², Жук А. С.³, Зотова И. В.⁴, Степченкова Е. И.⁵, Новицкий А. В.⁶, Грицаев С. В.⁶

ДРАЙВЕРНЫЕ СОМАТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», ²СПб Государственный университет, ³СПб Государственный университет, Университет ИТМО, СПб филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова, ⁴СПб Государственный университет, СПб филиал Института общей генетики им. Н.А. Вавилова, ⁵СПб Государственный университет, СПб филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова, ⁶СПб ГБУЗ «Городская больница № 15»

Введение. Одним из механизмов развития множественной миеломы (ММ) рассматривается клональная эволюция, в ходе которой происходит накопление новых мутаций с сопутствующим последовательным отбором субклонов, их экспансией и взаимной интерференцией. Динамика эволюции ММ зависит от частоты мутаций в клетках клона и клональной экспансии, которая опосредована драйверными мутациями. Доминантные клоны накапливают новые генетические изменения в дополнение к исходному мутационному фенотипу. Сложность этого процесса усугубляется эпигенетическими изменениями, которые, подобно изменениям в ДНК, могут давать либо преимущество в росте, либо быть выборочно нейтральными или вредными. Биологическая гетерогенность ММ может повышаться и под влиянием лечебных препаратов, которые могут модифицировать ДНК, влиять на процессы ее репарации и модулировать селективные условия, в которых происходит рост клеток ММ.

Цель работы. Изучить динамику накопления драйверных мутаций в дебюте ММ и процессе лечения больных для составления панели генов, при генетическом мониторинге

Материалы и методы. Исследованы образцы костного мозга (КМ) и периферической крови (ПК) 12 больных ММ. Плазматические клетки из КМ выделяли с помощью магнитных частиц, конъюгированных с антителами к маркеру CD138. Лимфоциты из ПК выделяли путем 3–5-кратной отмывки. Из плазматических клеток КМ и лимфоцитов ПК выделяли ДНК с последующим секвенированием на платформе NGS Illumina 4000 со средним покрытием 100 для экзонов и 30 для полных геномов. Для выявления соматических мутаций, возникших на разных этапах лечения (дебют,

после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), на +100 и/или на +180 дни), сравнивали геном клеток ММ с геномом нормальных клеток (лимфоцитов ПК) тех же больных. В дальнейший анализ были взяты мутации, присутствующие только в геноме ММ

Результаты и обсуждение. В общей сложности было выявлено 11 122 генетических изменений, таких как мутации, короткие инсерции и делеции, затрагивающие 5 000 генов. В 47 генах выявлены 84 мутации, которые общепризнаны как драйверные для ММ. Чаще всего мутации встречались в генах *KMT2C*, *IGLL5*, *BCL7A*, *KRAS*, *RBI*, *ZFHX3*, *DNMT3A*, *LRPIB*, *KLHL6*, *TET2*, *FAT4*, *BRAF*, *C8orf34*, *NFKBIA*, *ZFHX3-AS1*, *MAFB*. В дебюте заболевания были обнаружены мутации в генах *KMT2C*, *BRAF*, *DIS3*, *XBPI*, *NRAS* и *KRAS*, а также *IGLL5* и *DNMT3A*. Указанные мутации ассоциированы, в частности, с повышенной пролиферацией клеток, амплификацией и дупликацией длинного плеча 1-й хромосомы, повышенным мутагенезом, резистентностью к бортезомибу и, как следствие, с неблагоприятным прогнозом. В образцах, полученных по мере прогрессирования болезни и на фоне лечения, были найдены мутации в генах *ZFHX3* и *MAF*. Прогностическое значение указанных мутаций остается неопределенным, хотя не исключена сопряженность мутаций гена *MAF* с возникновением резистентности к ингибиторам протеасомы.

Заключение. Полученные данные подтверждают факт появления новых драйверных мутаций в процессе терапии больных ММ. На основании результатов пилотного исследования составлена панель из 10 генов, изучение которых будет осуществляться в дебюте заболевания и в процессе генетического мониторинга.

Кострома И. И.¹, Аксенова А. Ю.², Жук А. С.³, Зотова И. В.⁴, Степченкова Е. И.⁵, Новицкий А. В.⁶, Грицаев С. В.¹

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», ²СПб Государственный университет, ³СПб Государственный университет, Университет ИТМО, СПб филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова, ⁴СПб Государственный университет, СПб филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова, ⁵СПб Государственный университет, СПб филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова, ⁶СПб ГБУЗ «Городская больница № 15»

Введение. Алгоритм лечения множественной миеломы (ММ) предполагает последовательное назначение противомиеломных препаратов. В связи с этим оправданна предварительная оценка чувствительности миеломных клеток к лекарственным препаратам, что предполагает выявление генетических вариантов, ассоциированных с рефрактерностью.

Цель работы. Выявление наследственных и соматических однонуклеотидных замен, влияющих на чувствительность к лекарственным препаратам и эффективность лечения.

Материалы и методы. Исследованы образцы костного мозга (КМ) и периферической крови (ПК) 12 больных ММ. Плазматические клетки из КМ выделяли с помощью магнитных частиц, конъюгированных с антителами к маркеру CD138. Лимфоциты из ПК выделяли путем 3–5-кратной отмывки. Из плазматических клеток КМ и лимфоцитов ПК выделяли ДНК с последующим секвенированием на платформе NGS Illumina 4000 со средним покрытием 100 для экзонов и 30 для полных геномов.

Результаты и обсуждение. В геноме были обнаружены наследуемые однонуклеотидные замены, ассоциированные с ответом на лечение и чувствительностью к токсичному действию препаратов. Обнаружено 3384 варианта, из них для 234 ранее была показана связь с ответом на препараты для лечения ММ. Во всех образцах обнаружены множественные мутации в гене *ABCB1*, кодирующем белок из семейства ABC-транспортёров. Большая доля больных имела миссенс-мутацию rs2032582, варианты rs1045642 и rs1128503 в некодирующей области гена *ABCB1*. У 7 (58,3%) больных было выявлено несколько наследуемых однонуклеотидных замен, включая

однонуклеотидный полиморфизм rs4553808 в интроне гена *CTLA4* (генотип AG), мутацию rs833061 в регуляторной области гена *VEGFA* (генотип CT) и миссенс-мутацию rs1870377 в гене *KDR* (генотип AT). Последняя имела место еще у 5 больных, четверо из которых характеризовались также миссенс-мутацией rs2305948 в гене *KDR* (генотип CT). У больного с вариантом rs4553808 в интроне гена *CTLA4*, а также еще у 5 больных была найдена миссенс-мутация rs1870377 в гене *KDR* (генотип AT). Во всех случаях выявлены наследуемые мутации в гене *MGST3*, кодирующем микросомальную глутатион-S-трансферазу 3. Большая часть больных характеризовалась наследуемыми вариантами в гене *XPO1*. Также, у всех больных были найдены различные мутации в генах *PSMD1*, *PSMD2*, *PSMD6*, *PSMD12*, *PSMC1*, *PSMC6*. Анализ соматических мутаций выявил у 4 больных различные регуляторные варианты в генах *ATF4*, *IGF1*, *PSMD12*, *XBPI* и *NRAS*. У 9 больных выявлены 5 наследуемых вариантов (все в некодирующей области соответствующих генов), ассоциированных с эффектами лечения мелфаланом: rs3088442 (*SLC22A3*), rs967591 (*POLR1G*), rs2151280 (*CDKN2B-AS1*), rs4553808 (*CTLA4*) и rs4572514 (*PPP1R15L*). Чаще всего встречается вариант rs3088442 в гене *SLC22A3*: 5 больных.

Заключение. Полученные данные о широкой встречаемости у больных ММ генетических нарушений, которые могут быть ассоциированы с устойчивостью к лекарственным препаратам, стандартно применяющихся для лечения. Ряд таких нарушений может накапливаться в процессе лечения, что оправдывает целесообразность молекулярно-генетического обследования в дебюте заболевания и в процессе лечения.

Работа поддержана грантом РФФИ 20-15-00081.

Костюк Д. Ю., Фидарова З. Т., Лучкин А. В., Котова Е. С., Соколов А. Н., Алешина О. А., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

МОДИФИКАЦИЯ ПРОТОКА ОЛЛ-2016 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА СО СМЕШАННЫМ ИММУНОФЕНОТИПОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Острый лейкоз со смешанным иммунофенотипом (ОЛСФ) встречается редко и составляет 2–5% от всех случаев ОЛ у взрослых больных. До настоящего времени не существует единого мнения о том, какие схемы терапии оптимально применять. Но точно известно, что необходимо выполнение алло-ТГСК у пациентов, достигших МОБ-негативной ремиссии, в первой ремиссии.

Цель работы. Продемонстрировать клинический случай успешного достижения МОБ-негативной ремиссии у пациента с острым лейкозом со смешанным иммунофенотипом.

Материалы и методы. Больному Г., 34 лет, в НМИЦ гематологии был установлен диагноз ОЛСФ (Т/миелоидный), ЕТР вариант, кариотип 46, XY, der(1), del(12). Нейролейкемия не выявлена. Больной был включен в протокол ОЛЛ-2016.

Результаты и обсуждение. С целью интенсификации к терапии был добавлен венетоклакс в дозировке 400 мг/сут с 1-го дня протокола. На 8 день терапии ввиду выявленного в миелограмме бластоэ,

выполнена смена преднизолона на дексаметазон. Восстановление показателей констатировано на 36 день. При контрольном обследовании МОБ (ОМЛ и Т-ОЛЛ) не выявлена. Была достигнута МОБ-негативная ремиссия заболевания. Однако перед II фазой индукции был выявлен инвазивный кандидоз с поражением печени, курс проводился на фоне противогрибковой терапии каспофунгином. Ввиду усугубления инфекционных осложнений на фоне глубокого миелотоксического агранулоцитоза, специфическая терапия была прервана на 59-й день курса. Перерыв составил 10 дней. Запланирована заготовка СКК от неродственного полностью совместимого донора с последующим проведением больному алло-ТГСК.

Заключение. Терапия по протоколу ОЛЛ-2016 в сочетании с венетоклаксом способствовала достижению МОБ-негативной ремиссии у пациента с острым лейкозом со смешанным иммунофенотипом уже после проведения I фазы индукции, однако сочеталась с высокой гематологической токсичностью.

Кохно А. В., Соколова М. А., Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Гилязитдинова Е. А., Колошейнова Т. И., Гармаш А. С., Новикова Д. В., Кузьмина Е. А.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕГИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА-2b У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Большинство исследований показали значительную эффективность интерферонов-альфа-2a/b у гематологических больных с наиболее частым применением при миелопролиферативных новообразованиях (МПН): эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ) и волосатоклеточном лейкозе (ВКЛ). Однако его использование остается ограниченным в клинической практике из-за развития токсичности у 15–25% у больных с МПН и около 5% больных с ВКЛ, а также потребности в частых подкожных инъекциях.

Цель работы. Проанализировать частоту нежелательных явлений, на ранних этапах лечения пегинтерфероном-альфа-2b у больных МПН и ВКЛ, а также оценить количественные изменения показателей периферической крови.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 10 больных, из них 9–МПН (2–ЭТ, 5–ИП, 2–ПМФ), 1–ВКЛ; 5 мужчин и 5 женщин. Медиана (Ме) возраста составила 36 лет (23–55) лет. 9 из 10 ранее получали циторедуктивную терапию (интерферон-альфа-2a/b, гидроксикарбамид) и ацетилсалициловую кислоту, 1–без лечения. Ме продолжительности предшествующей терапии составила 31 (1–87) месяц. Все больные имели различные гематологические ответы. Лабораторные показатели функции печени и почек находились в пределах нормы. Длительность периода наблюдения составил: от 2 до 17 (Ме=9) недель. Схема лечения. Пегинтерферона-альфа-2b назначали в дозе 0,5 мкг/кг, подкожно 1 раз в неделю – первое введение, второе и последующие введения по 1–1,5 мкг/кг подкожно. Токсичность оценивали в соответствии с критериями NCIC CTCAE (версия 4,0). Анализ безопасности проводили у всех больных с учетом всех нежелательных явлений за период наблюдения. Критерии включения/исключения представлены в таблице.

Результаты и обсуждение. Из 10 больных у 8 были отмечены не гематологические нежелательные явления. Наиболее частые: гриппоподобный синдром (гипертермия, астения, миалгии) отмечены у 7 (88%) больных и реакция в месте введения препарата у 1 (10%) больного. Для купирования гриппоподобного синдрома больные принимали парацетамол в дозе 500 мг в сутки, однократно. У 1 больного отмечалась выраженная токсичность (3–4 ст.) в виде лихорадки, миалгий, в связи с чем больной отказался от дальнейшей терапии. В других случаях токсичность не превышала 1–2 степень выраженности и не требовала отмены лечения. Другие нежелательные явления (психические нарушения, гепатотоксичность, изменения в гормональном статусе щитовидной железы) за период наблюдения не выявлены. Гематологические нежелательные явления (лейкопения, тромбоцитопения) не выявлялись. У 6 больных из 9 через 14–45 (Ме=42) дней отмечено снижение количества тромбоцитов с 456 (51–1006) до 316 (156–682) $\times 10^9/\text{л}$; показатели Нв, НСТ, WBC оставались в пределах нормальных значений. У 1 пациента с ВКЛ с исходной тромбоцитопенией ($51 \times 10^9/\text{л}$) и анемией (86 г/л) отмечено восстановление показателей до субнормальных значений.

Заключение. Пегинтерферон-альфа-2b обладает хорошей переносимостью и минимальной токсичностью. Небольшая группа пациентов и короткий период наблюдения не позволяют оценить в полном объеме эффективность данной терапии. Удобство введения 1 раз в неделю позволит использовать пегинтерферон-альфа-2b в лечении больных с МПН и ВКЛ.

Таблица

Критерии включения: возраст от 18 до 60 лет, соответствие диагностическим критериям ВОЗ 2016 г.
Критерии исключения: беременность, отягощенный аллергоанамнез, иные злокачественные новообразования, аутоиммунный гепатит, декомпенсированный цирроз печени, психические заболевания, тяжелая ишемическая болезнь сердца (3–4 степень по NYHA); патология щитовидной железы; лейкопения $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$ для больных с МПН.

Кохно А. В., Соколова М. А., Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Гилязитдинова Е. А., Колошейнова Т. И., Ковригина А. М., Двирник В. Н., Треглазова С. А., Моисеева Т. Н.

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ С Rh-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Rh-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН): истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ) — распространены

среди старшей возрастной группы (от 60 лет и более) и редко встречаются в молодой популяции больных. Особенности клинико-гематологической картины, частоты сосудистых осложнений, мутационного

статуса и ответа на терапию исследованы недостаточны и описаны на небольших группах.

Цель работы. Представить клинические характеристики, частоту сосудистых осложнений и «драйверных» мутаций, эффективность проводимой терапии у молодых больных с МПН в возрасте до 21 года.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 63 пациента с МПН, распределение по диагнозам было следующее: ЭТ — 35 (55,6%), ИП — 17 (27,0%) ПМФ — 8 (12,6%), МПН неклассифицируемое — 2 (3,2%), МПН с эозинофилией — 1 (1,6%). Медиана (Ме) возраста на момент верификации диагноза составила 18 лет (6–21), до 18 лет МПН установлен у 28 (43,5%) больных. В группе ЭТ преобладали женщины — 66%; гендерных различий среди больных ИП и ПМФ не отмечено. Медиана периода наблюдения 50 (1–210) мес.

Результаты и обсуждение. Клинические проявления не отличались от взрослой популяции с МПН, и в ~30% случаев не сопровождалось какими-либо симптомами. Ме количества лейкоцитов была при ЭТ — 10,0 (6,2–21,0)×10⁹/л, ИП — 10,0 (7,0–15,0)×10⁹/л и ПМФ — 9,7 (8,3–13,6)×10⁹/л. Ме гемоглобина и эритроцитов была выше при ИП — 151 (129–187) г/л и 5,6 (5,0–7,0)×10¹²/л, соответственно. Наибольшее количество тромбоцитов было выявлено у больных с ЭТ 437–3434 (Ме 1023)×10⁹/л. *Jak2V617F* была обнаружена у 11 (31,4%) больных ЭТ, у 16 (94,1%) — ИП и у 4 (50,0%) — ПМФ. *CALR* и *MPL* были выявлены при ЭТ и ПМФ в 38,5% (10 из 26) и 25,0% (2 из 8) случаев, соответственно, *MPL* только

в одном случае ЭТ; 7 (29,2%) случаев ЭТ и 2 (25,0%) — ПМФ были трижды негативными. Тромбозы состоялись у 4 (6,4%), из них 2 у больных ЭТ и 2 — ПМФ; в случаях ИП тромботических событий не наблюдалось. В 7 случаях: у 5 с ЭТ (14,3%) и у 2 с ИП (11,8%) имела место кровоточивость. Гидроксикарбамид получали больные с ПМФ 3 (37,5%); руксолитиниб — 2 (11,8%) с ИП при резистентности к предыдущей терапии. Предпочтение при выборе терапии отдавали препаратам интерферона-альфа-2а/б: при ЭТ — 24 (68,6%), ИП — 8 (47,1%) и ПМФ — 2 (25,0%). Положительный ответ на интерферонотерапию составил: ПМФ — 50% (n=1), ИП — 87,5% (n=7), ЭТ — 91,7% (n=22). Частота побочных явлений не отличалась от взрослых, преимущественно преобладали гриппоподобные симптомы у 11 из 35 (31,4%) и нарушения в психоэмоциональной сфере у 6 из 35 (17,1%), не требующие отмены препарата. При непереносимости/резистентности того или иного препарата, лечение продолжали гидроксикарбамидом, анагрелидом, интерфероном или руксолитинибом. Всего 5 (7,9%) больных оставались под наблюдением без специфической терапии.

Заключение. Таким образом, частота обнаружения «драйверных» мутаций и тромботических осложнений у больных МПН в возрасте до 21 года ниже, чем у взрослых, а эффективность интерферонотерапии достигает 80–90%. Верификация МПН в возрасте до 21 года крайне редкое событие и требует дальнейшего пристального внимания к этой когорте пациентов.

Кохно А. В., Блудова А. Е., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Двирник В. Н., Обухова Т. Н., Чабая Ю. А.,
Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЗКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИМ ПРАЙМИНГОМ У БОЛЬНЫХ С МДС С ИЗБЫТКОМ БЛАСТОВ (МДС-ИБ) И ОМЛ С ИЗМЕНЕНИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С МИЕЛОДИСПЛАЗИЕЙ (ОМЛ-МД)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Частота достижения полных ремиссий у пациентов МДС при проведении гипометилирующей терапии в монорежимах (азациитидин, децитабин) не превышает 25–30%. С целью интенсификации эффекта от терапии в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2016 года проводят курсы Aza-Ida-Ara-C, Dac-Ida-Ara-C.

Цель работы. Изучить эффективность Aza-Ida-Ara-C и Dac-Ida-Ara-C у больных МДС-ИБ и ОМЛ-МД.

Материалы и методы. За период с февраля 2016 по апрель 2022 года в ФГБУ НМИЦ гематологии терапия по программам Aza-Ida-Ara-C и Dac-Ida-Ara-C была проведена 40 пациентам МДС-ИБ и ОМЛ-МД, из них мужчин было 22, женщин — 18, в возрасте 19–85 (Ме 54) лет. Диагноз МДС-ИБ на начало курса был верифицирован у 12 и ОМЛ-МД у 28 больных, из них с предшествующей историей МДС было 20. У 19 (47,5%) пациентов выявлялись цитогенетические аномалии из группы плохого и очень плохого цитогенетического риска. Предшествующая терапия гипометилирующими препаратами в монорежиме проводилась 7 (17,5%) из 40 пациентов. Курс

Dac-Ida-Ara-C (децитабин 20 мг/м² — 1–3 дни, цитарабин 20 мг/м² — 4–17 дни, идарубицин 3 мг/м² — 4–10 дни) был проведен 15 больным, Aza-Ida-Ara-C (азациитидин 75 мг/м² — 13 дни, цитарабин 20 мг/м² в день — 4–17 дни, идарубицин 3 мг/м² — 4–10 дни) — 25. Эффект оценивали после 2 индукционных курсов.

Результаты и обсуждение. Первый индукционный курс был проведен 40 больным, частота достижения общего ответа (полная ремиссия — ПР, частичная ремиссия — ЧР, костномозговая ремиссия КМР) составила 52,5% (n=21), а ПР — 27,5% (n=11). Частота летальных исходов от инфекционных осложнений составила 5% (n=2), прогрессия в ОМЛ диагностирована у 2 (5%). С учетом резистентного течения и/или наличия тяжелых инфекционных осложнений 9 (22,5%) больных были переведены на другую линию терапии. Второй индукционный курс был проведен 27 больным, частота достижения общего ответа (ПР, ЧР, КМР) составила 78% (n=21), из них ПР — 59% (n=16). Продолжительность ПР была 2–12 (Ме 3,4) мес. Ме общей выживаемости (ОВ) на терапии Aza/Dac-Ida-Ara-C достигла 8,8 мес

Рисунок 1. Общая выживаемость в зависимости от группы цитогенетического риска (p=0,06).

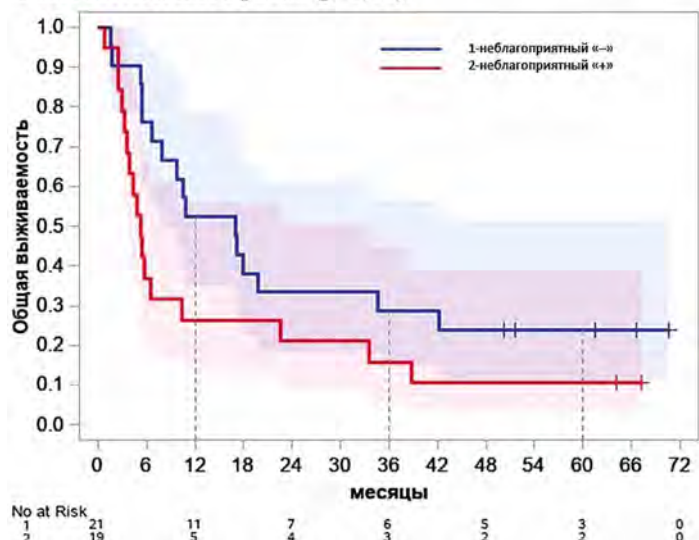
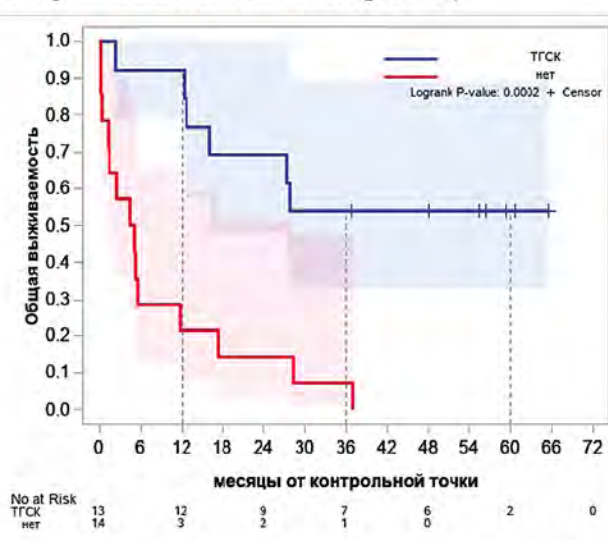


Рисунок 2. Land-mark анализ общей выживаемости больных на поддерживающей ХТ vs алло-ТГСК (p=0,0002)



и достоверно не зависела от факта ранее проведенной ХТ ($p=0,38$). У больных с неблагоприятными аномалиями кариотипа медиана продолжительности жизни составила 4,7 мес., в отличие от пациентов без неблагоприятных aberrаций — 16,8 мес. ($p=0,06$). Безрецидивная выживаемость для всех пациентов с общим ответом составила 1 — 70 (Ме 8) мес. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови была выполнена 13 больным в сроки от 3,5 до 13 месяцев (Ме 5,7 мес). При проведении Land-mark анализа через 5,7 мес

от начала проведения Aza/Dac-Ida-Ara-C медиана общей выживаемости в группе пациентов с алло-ТГСК была достоверно выше, по сравнению с группой без алло-ТГСК ($p=0,002$).

Заключение. Низкодозная химиотерапия с гипометилирующим праймингом показала свою эффективность у больных МДС-ИБ и ОМЛ-МД. Общий ответ после двух курсов составил 78%, с достижением ПР в 59% случаев. Выполнение алло-ТГСК больным МДС-ИБ и ОМЛ-МД позволило достоверно улучшить результаты общей выживаемости.

Кравцова А. А., Мангасарова Я. К., Марголин О. В., Абдурашидова Р. Р., Звонков Е. Е.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ПСЕВДОПРОГРЕССИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная медиастинальная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ) является агрессивной В-крупноклеточной лимфомой с молекулярно-генетическим профилем, сходным с классической лимфомой Ходжкина (имеет высокий уровень экспрессии PD-L1/2 опухолевой популяцией). Это послужило основанием для внедрения ингибиторов иммунных контрольных точек (иИКТ) в протоколы лечения ПМВКЛ. Важной особенностью при использовании иИКТ является гетерогенность иммуноопосредованных нежелательных явлений. Например, серьезной проблемой является диагностика псевдопрогрессии, когда на фоне первых курсов лечения отмечается либо увеличение существующей опухолевой массы, либо появление новых очагов (рисунок 1А). В такой ситуации оценка эффективности иИКТ представляет сложную задачу по принятию решения о дальнейшей тактике терапии.

Цель работы. Демонстрация клинического случая развития псевдопрогрессии при лечении ПМВКЛ по схеме иммунохимиотерапии с включением ниволумаба.

Материалы и методы. Пациент Г., 36 лет, поступил в ФГБУ НМИЦ гематологии в сентябре 2022 г. с направительным диагнозом ПМВКЛ. С целью обследования были проведены лабораторные и инструментальные исследования: ПЭТ-КТ, пересмотр и ИГХ готовых гистологических препаратов, общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, цитологическое и иммунофенотипическое исследование костного мозга и ликвора, трепанобиопсия. На основании полученных данных подтвержден диагноз: ПМВКЛ, II стадия по Ann Arbor, ECOG 3, IPI — 2. Учитывая агрессивное течение основного заболевания (высокая активность ЛДГ, Ki — 67–80%, активное накопление радиофармпрепарата SUV до 37, размеры опухоли 80×66×58 мм), а также наличие экспрессии PD-L1 в опухолевом биоптате, пациент был включен в протокол PMBL-2022, рандомизирован на ветвь R-DAEPOCH+ниволумаб.

Результаты и обсуждение. С октября 2022 г. по январь 2023 г. пациенту было проведено шесть курсов полииммунохимиотерапии. Полная ремиссия была достигнута в ноябре 2022 г. Однако на контрольном исследовании ПЭТ-КТ после второго курса обращало на себя внимание появление гиперфиксации радиофармпрепарата в других исходно не определяемых лимфоузлах (SUV до 22), что было расценено как проявление реактивных изменений (псевдопрогрессии). Принимая во внимание достижение полного ответа со стороны исходного поражения, было принято решение о продолжении терапии. По окончании лечения на контрольном исследовании ПЭТКТ отмечен полный регресс лимфоузлов, возникших на фоне лечения (рисунок 1Б).

Заключение. В последнее время иИКТ начали активно использоваться в лечении онкологических заболеваний. Однако механизм действия препаратов этого класса обуславливает ряд побочных эффектов, которые необходимо учитывать при оценке эффективности терапии. Так, в описанном клиническом случае показан пример развития псевдопрогрессии на фоне применения ниволумаба. Распознавание этого нежелательного явления должно основываться на данных инвазивных (биопсия) и/или неинвазивных методов (например, определение уровня свободно циркулирующей ДНК в динамике), а также клинической картине, что позволит избежать преждевременного прекращения эффективного лечения.

Рисунок 1А. Механизм развития псевдопрогрессии.

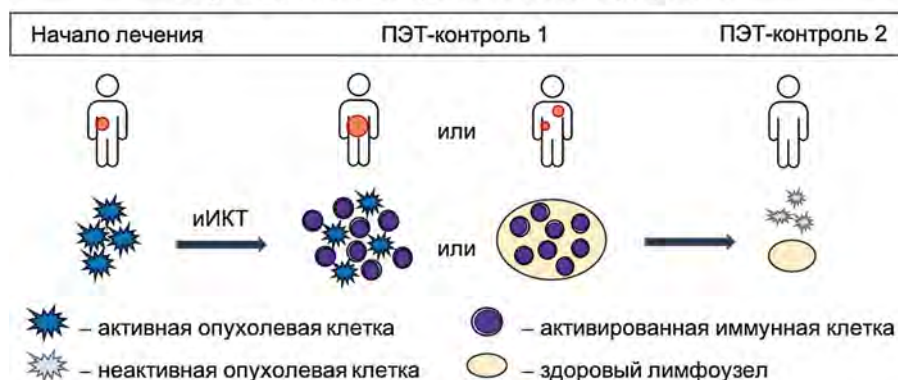
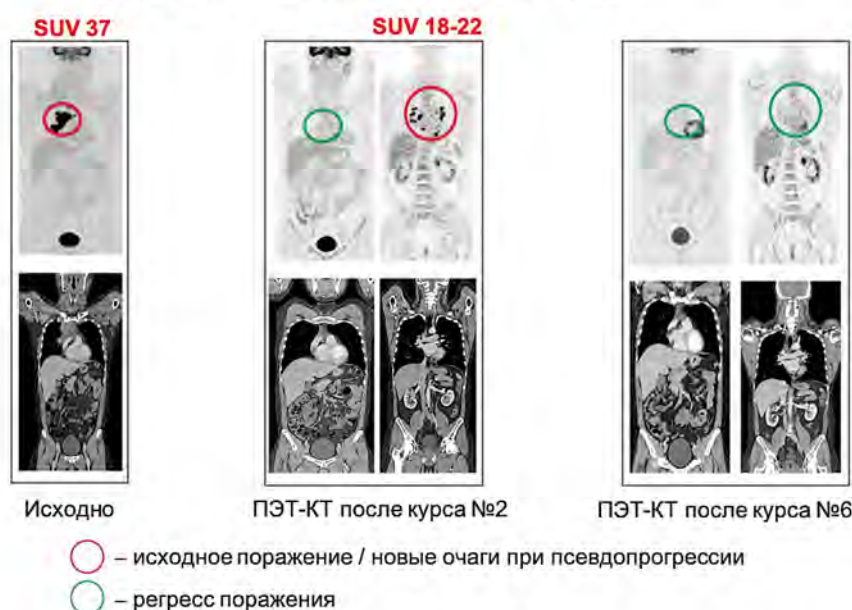


Рисунок 1Б. Иллюстрация клинического случая.



Крайzman А. А., Арутюнян Н. К., Соловьев М. В., Менделеева Л. П.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТКИ С AL-АМИЛОИДОЗОМ ПОЧЕК И КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Этиологическим фактором AL-амилоидоза является патологический клон плазматических клеток, продуцирующих аномальную свободную легкую цепь (СЛЦ) моноклонального иммуноглобулина. Лечение больных AL-амилоидозом направлено на подавление aberrантных плазматических клеток, и включает применение как таргетных препаратов, так и высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Цель работы. Продемонстрировать эффективность высокодозной мелфалана с последующей ауто-ТГСК у больной AL-амилоидозом в первой и во второй ремиссии заболевания.

Материалы и методы. У женщины 52 лет в 2007 г. выявлен нефротический синдром. По данным гистологического исследования биоптата почки диагностирован фокально-сегментарный гломерулосклероз. Проводилась терапия преднизолоном, циклофосфамидом, циклоспорином с кратковременным эффектом. Летом 2009 г. выполнена повторная биопсия почки, при гистологическом исследовании в 2 клубочках участки капиллярных петель с утолщенными стенками, где при окраске Конго красным позитивное окрашивание. При иммунохимическом анализе следовая секреция и экскреция белка ВЖЛ. В миелограмме 1,5% плазматических клеток. Установлен диагноз AL-амилоидоз почек.

Результаты и обсуждение. Пациентка обратилась в НМИЦ гематологии, при окраске трепанобиоптата Конго красным получен положительный результат. В ноябре 2009 г. выполнена мобилизация СКК, заготовлено $7,23 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺ клеток. 25.01.2010 выполнена ауто-ТГСК

(Mel 140 мг/м²). В феврале 2010 г. констатирована полная гематологическая ремиссия. В течение года нефротический синдром регрессировал. Ремиссия сохранялась в течение 8 лет после ауто-ТГСК. В сентябре 2017 г. выявлено повышение концентрации СЛЦ-λ до 49 мг/л, λ/κ=5,77, суточная протеинурия 2,24 г/сутки, в трепанобиоптате интерстициально рассеяны зрелые плазматические клетки, при окраске Конго красным конгофильные депозиты. В связи с увеличением суточной протеинурии до 7,83 г/сут, в мае 2018 г. начата специфическая терапия. Проведено 6 реиндукционных курсов по схеме VMP, достигнута полная строгая гематологическая ремиссия (СЛЦ в норме, белок ВЖ не выявлен, МОБ не выявлялась), частичный органный ответ (снижение суточной протеинурии более чем на 50%). Учитывая длительную ремиссию после I ауто-ТГСК, возраст, сохраненный соматический статус, в тактику дальнейшего лечения было решено включить повторную трансплантацию аутологичных СКК. В мае 2019 г. выполнена мобилизация СКК, заготовлено $2,5 \times 10^6/\text{кг}$, 28.05.2019 выполнена повторная ауто-ТГСК (Mel 140 мг/м²), достигнут полный органный ответ (в моче следы альбумина). Ремиссия основного заболевания после повторной ауто-ТГСК сохраняется в течение 4,5 года.

Заключение. Наше наблюдение подтверждает возможность достижения продолжительной (8-летней) ремиссии AL-амилоидоза, достигнутой в результате выполнения ауто-ТГСК. Кроме того, показана возможность успешной повторной ауто-ТГСК, проведенной по поводу позднего рецидива заболевания. В представленном клиническом случае пациентка находится под нашим наблюдением в течение 14 лет, 12,5 из них в ремиссии заболевания, сохраняя высокое качество жизни.

Крайzman А. А., Соловьева М. В., Соловьев М. В., Менделеева Л. П.

ДЛИТЕЛЬНЫЕ РЕМИССИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. «Золотым стандартом» лечения молодых больных множественной миеломой (ММ) является выполнение высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), что позволяет привнести дополнительный противоопухолевый эффект и значимо увеличить период ремиссии заболевания.

Цель работы. Продемонстрировать эффективность высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК у больных множественной миеломой на примере группы пациентов с длительностью ремиссии более 10 лет после аутотрансплантации.

Материалы и методы. Под активным наблюдением нашего отделения находятся 23 пациента в полной ремиссии (ПР) или очень хорошей частичной ремиссии заболевания (ОХЧР), которым трансплантация аутологичных ГСК была выполнена в период с 2002 по 2014 год. Среди них 16 женщин и 7 мужчин в возрасте от 33 до 68 лет на момент выполнения аутотрансплантации (медиана 50 лет). 4 пациентам была установлена IIa стадия по Durie-Salmon, у остальных 19 больных диагностирована III стадия по Durie-Salmon, причем у 6 пациентов дебют ММ протекал с почечной недостаточностью, в одном случае с потребностью в гемодиализе. У 14 больных на этапе индукционной терапии использовался бортезомиб, у 3 — комбинация курсов VAD + EDAP, у 2 больных — сочетание VAD и бортезомиба, в остальных случаях для достижения ремиссии заболевания потребовалось подключение

иммуномодуляторов. В 1 случае наблюдалась рефрактерная форма заболевания, тактика лечения включала платина-содержащие курсы и локальную лучевую терапию на область плазмцитомы. 65,2% пациентов после индукции достигли ПР заболевания, 17,4% — ОХЧР и еще 17,4% — частичной ремиссии (ЧР) ММ.

Результаты и обсуждение. В подавляющем большинстве случаев (78%) была выполнена tandemная трансплантация аутологичных ГСК. В результате высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК у 22 из 23 пациентов достигнута или сохранялась ПР, у 1 больного ОХЧР. Стоит отметить, что одному пациенту ауто-ТГСК выполнялась на фоне программного гемодиализа, который удалось отменить после аутотрансплантации в связи с улучшением функционального состояния почек. 17 больным после трансплантации проводилась поддерживающая терапия: в 12 случаях бортезомибом, в 5 — интерфероном. До настоящего времени все пациенты находятся в ремиссии заболевания: 22 в ПР и 1 в ОХЧР. Медиана длительности ремиссии — 143 месяца (11,9 лет). Максимальный срок наблюдения за больной, находящейся в ПР заболевания составляет 21 год.

Заключение. Включение высокодозного мелфалана с последующей трансплантацией аутологичных ГСК в тактику терапии множественной миеломы обеспечивает не только достижение глубокого противоопухолевого ответа, но и сохранить его в течение длительного времени.

Крылова А. Ю., Тихомиров Д. С., Игнатова Е. Н., Солдатова А. А., Мисько О. Н., Туполева Т. А.

МАРКЕРЫ HBV И HCV У ПАЦИЕНТОВ В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пациенты с гемобластомами относятся к группе повышенного риска инфицирования/реактивации гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ), в том числе на фоне трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Цель работы. Оценить частоту выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций у пациентов с гемобластомами в течение первого года после ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 227 пациентов с гемобластомами, которым за период 2020–2022 гг. выполнена ТГСК. Пациенты тестировались на маркеры ГТИ, а именно вирусов гепатитов В и С (маркеры инфицирования: а-НСV, а-НВс; маркеры острой фазы инфекции: НВsAg, ДНК НВV, РНК НСV). Оценена частота выявления маркеров ГТИ до ТГСК и кумулятивная частота их выявления в течение 12 месяцев после ТГСК. В случае если пациенту проводилось несколько трансплантаций, в исследование включали данные последней ТГСК.

Результаты и обсуждение. До ТГСК маркеры ГТИ выявлены у 44 (19,3%) пациентов. При этом в 9 случаях до ТГСК были обнаружены маркеры острой фазы инфекции. Этим пациентам была проведена специфическая противовирусная терапия и после этого выполнена ТГСК. Маркеры латентной инфекции до ТГСК выявлены в 35 случаях. Кумулятивная частота выявления маркеров ГТИ за 12 месяцев после ТГСК составила 26,8% (61 пациент). При этом маркеры острой фазы инфекции обнаружены в 8 случаях, а в 54 — маркеры латентной инфекции. У 28 (12,3%) пациентов в течение 12 месяцев после ТГСК маркеры ГТИ были выявлены впервые. Из них у 3 пациентов зафиксировано появление маркеров острой фазы инфекции: в одном случае РНК вируса гепатита С, во втором — ДНК вируса гепатита В, а в третьем случае — НВsAg. В остальных 25 случаях обнаружены маркеры латентной инфекции: в 1 случае — а-НСV, 23 случая — а-НВс,

и в 1 случае зафиксировано одновременное выявление антител к обоим вирусам (а-НСV, а-НВс, а-НВе). Из 23 случаев выявления а-НВс, у 9 пациентов данный маркер был подтвержден наличием других маркеров вируса гепатита В. У 14 пациентов верифицировать наличие а-НВс выявлением других маркеров не представлялось возможным.

Заключение. У пациентов, включенных в исследование, частота выявления маркеров ГТИ выросла с 19,3% до 26,8%. У 28 (12,3%) пациентов за 12 месяцев после ТГСК маркеры ГТИ были обнаружены впервые. Из них у 3 пациентов зафиксировано появление маркеров острой фазы инфекции: в одном случае РНК вируса гепатита С, во втором — ДНК вируса гепатита В, а в третьем случае — НВsAg.

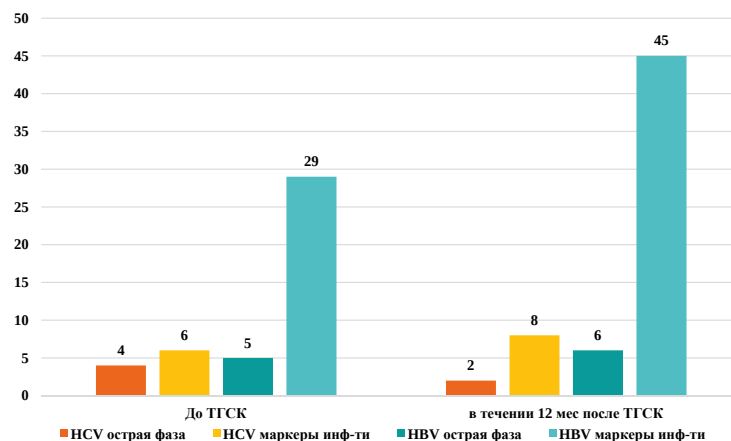


Рис. Маркеры инфицирования и острой фазы НВВ- и НСV-инфекции у пациентов до ТГСК и кумулятивно в течение 12 месяцев

Кузема Е. С., Малюшкина Е. С., Капорская Т. С., Петрова Л. М., Романова Е. В., Лыскова В. А., Кустанович М. А., Грекина М. И., Лужнова Н. Н., Ребриков А. Н., Шнайдер А. А., Алексеенко Д. И.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАРАТУМУАБА В ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ ПЕРЕД АУТО-ТГСК

ГБУЗ «Ордена «Знак Почета» Областная клиническая больница»

Введение. Даратумумаб является человеческим IgG — моноклональным антителом, специфичным к CD38, трансмембранному гликопротеиду, широко экспрессируемому плазматическими клеткам. На сегодняшний день даратумумаб широко применяется у больных с множественной миеломой, в том числе в составе индукционной химиотерапии.

Цель работы. Продемонстрировать эффективность применения даратумумаба в составе индукционной терапии перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. Проанализированы 7 клинических случаев терапии пациентов гематологического отделения ГБУЗ «Ордена «Знак Почета» ИОКБ» с множественной миеломой, в индукционной терапии у которых был использован даратумумаб с целью увеличения глубины ответа перед проведением трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток.

Результаты и обсуждение. У 7-х пациентов с впервые выявленной множественной миеломой, рассматриваемых в дебюте заболевания в качестве кандидатов на высокодозную консолидацию и трансплантацию аутологичных стволовых кроветворных клеток, была начата индукционная химиотерапии по схеме VCD. Среди анализируемых клинических случаев 2 пациентов женского пола, 5 пациентов мужского пола. Медиана возраста 59 лет. После 3–5

курсов индукционной химиотерапии по схеме «VCD» при рестадировании (критерии IMWG) были получены следующие результаты — у 1 пациента достигнут частичный ответ, у 3 пациентов — стабилизация, у 3 пациентов констатирована прогрессия заболевания (был выявлен рост М-градиента в крови, моче, появление новых очагов остеодеструкций, увеличение количества плазматических клеток в костном мозге). Всем 7 пациентам была проведена смена химиотерапии на даратумумаб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном «Dara-Rd», проведено 1–2 цикла. При рестадировании был получен полный ответ у 3 пациентов, ЧО (частичный ответ) достигнут у 4 пациентов, что позволило успешно провести в дальнейшем этап мобилизации стволовых кроветворных клеток и трансплантацию аутологичных стволовых гемопоэтических клеток всем 7 пациентам.

Заключение. Получение максимально глубокого ответа является важной задачей индукционной терапии при множественной миеломе. На сегодняшний день даратумумаб стал неотъемлемым компонентом терапии пациентов с множественной миеломой. Включение даратумумаба в схемы индукционной терапии позволяет достичь более глубокого ответа, что прямо влияет на успех проведения дальнейших этапов — высокодозной терапии, включающей трансплантацию аутологичных стволовых кроветворных клеток.

Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Довыденко М. В., Королева О. М., Покровская О. С., Конова З. В., Миронова Д. А., Карасева Л. А., Судариков А. Б., Хамаганова Е.Г., Паровичникова Е. Н.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — заболевание, при котором в качестве первой линии терапии применяют ингибиторы тирозинкиназ (ИТК), однако у пациентов, резистентных

к двум и более линиям ИТК, во второй хронической фазе заболевания/ фазе акселерации в качестве этапа терапии необходимо выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Оценка общей и безрецидивной выживаемости пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК в зависимости от предшествующей терапии и фазы заболевания.

Материалы и методы. Нами было проанализированы результаты лечения 33 пациентов с ХМЛ, которым в период с февраля 2012 г. по август 2023 г. были выполнены алло-ТГСК. Показаниями к алло-ТГСК были: у 15 пациентов неэффективность ($n=9$) или непереносимость ИТК ($n=6$), фаза акселерации (ФА) или бластный криз (БК) у 18 пациентов (в дебюте у 8 больных, в процессе лечения у 10). У 7 из 33 больных была выявлена мутация *T315I*. Все пациенты с БК получали ИТК в сочетании с цитостатической терапией, была достигнута хроническая фаза (ХФ). Медиана возраста всех больных составила 41 год (20–59), мужчин — 22, женщин — 11. Медиана линий ИТК до алло-ТГСК составила 2 (1–7), 3 и более линии ИТК получило 16 пациентов. Медиана времени от даты диагноза до проведения алло-ТГСК составила 21 месяц (4–131 мес). Характеристика больных представлена в таблице 1.

Результаты и обсуждение. При оценке общей и безрецидивной выживаемости больных с ХМЛ после алло-ТГСК получены схожие результаты в обеих группах (рис 1а, рис 1б), однако при детальном изучении причин летальных исходов после алло-ТГСК (табл. 2) показано, что в группе неэффективности/непереносимости ИТК отмечается высокая летальность, связанная с ТГСК 26,7% против 5,5% в группе ФА/БК, в то время как в группе ФА/БК за счет рецидивов заболевания погибло 5 (27,7%) пациентов против 0 в группе неэффективности/непереносимости ИТК.

Заключение. При оценке эффективности алло-ТГСК в группе неэффективности/непереносимости снижение ОВ и БРВ связано с высокой летальностью обусловленной алло-ТГСК 26,7%, а в группе ФА/БК — за счет летальности, связанной с рецидивом заболевания. Обнаружение химерного транскрипта BCR/ABL более 0,01% в ранние сроки после алло-ТГСК в группе ФА/БК может быть предиктором развития клинко-гематологического рецидива заболевания.

Таблица 1. Характеристика больных

		Неэффективность/непереносимость ($n=15$)	ФА/БК ($n=18$)
Медиана времени от диагноза до ТГСК, мес		36 (8–131)	15 (4–118)
Медиана возраста, лет		43 (30–59)	36 (20–57)
Мутация T315I		2 (13,3%)	3 (16,7%)
Медиана линий ИТК до алло-ТГСК		3 (1–7)	2 (1–5)
Трансплантат	СКК	10	13
	КМ	5	5
Вид ТГСК	Родственная	7	8
	Неродственная	4	7
	Гаплоидентичная	4	3

Таблица 2. События после алло-ТГСК

	Неэффективность/непереносимость ($n=15$)	ФА/БК ($n=18$)	p
Смерть после алло-ТГСК	5 (33,3%)	7 (38,9%)	1,0
Летальность, связанная с ТГСК	4 (26,7%)	1 (5,5%)	0,152
Летальность, связанная с рецидивом	0	5 (27,7%)	0,0488
Несостоятельность/отторжение	4 (26,7%)	5 (27,7%)	1,0
Получали ИТК после алло-ТГСК	6 (40%)	17 (94,4%)	0,0015
oРТПХ	3 (20%)	3 (16,7%)	1,0
xpРТПХ*	6 (40%)	9 (50%)	0,729
Детекция химерного транскрипта BCR/ABL более 0,01% в ранние сроки после алло-ТГСК	8 (53,3%)	10 (55,5%)	1,0

* Все пациенты прожили более 100 дней после алло-ТГСК.

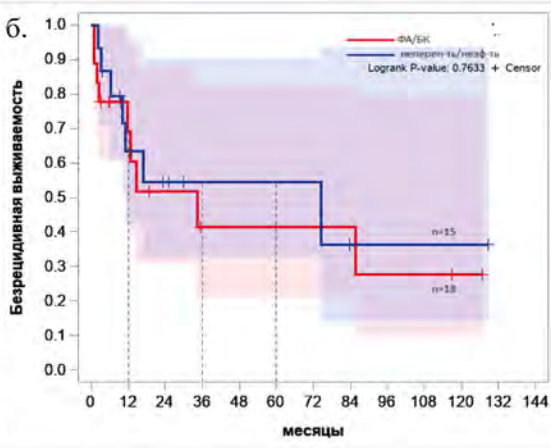
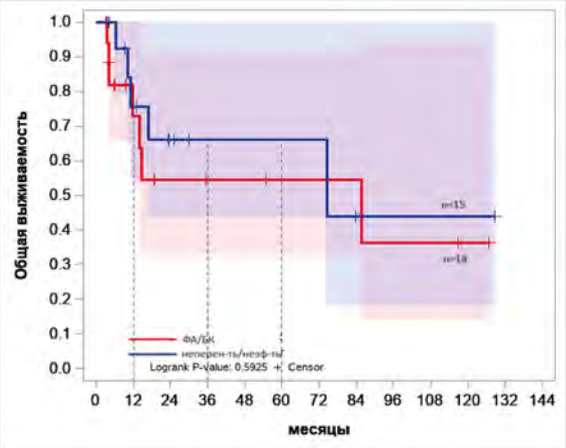


Рис. ОВ (а) и БРВ (б) у пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК

Кузьмина Е. П., Хижинский С. П., Абдрахимова А. Р., Леонов Е. А., Гапонова Т.В., Хамаганова Е. Г.

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОНОРОВ РЕГИСТРА ИЗ ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Известно, что генетическое разнообразие регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток необходимо для повышения шансов успешного подбора донора пациентам, нуждающимся в трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. В регистре «НМИЦ гематологии» доноры из Ярославской области занимают четвертое место по численности среди всех протипированных доноров. Ярославская область расположена в центре европейской части России, и большая часть населения области представлена русскими (96%).

Цель работы. Оценить иммуногенетический профиль и разнообразие HLA-гаплотипов доноров из Ярославской области.

Материалы и методы. В качестве исследуемого материала использовалась ДНК, полученная из замороженных образцов цельной донорской крови (527 образцов). ДНК выделяли наборами QIASymphony DNA Mini Kit (Qiagen) с использованием станции QIASymphony. Типирование образцов проводили коммерческими наборами для NGS — AllType FASTplex (One Lambda), Parallele (Парсек), NGSgoMX6-1 (GenDx) на секвенаторе MiSeq. Все 527 образцов типировались по локусам HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, общие данные были приведены до второго поля. Статистический анализ программа Arlequin. Оценка гаплотипов и их частот — алгоритм максимизации ожидания (ЕМ) с неизвестной гаметной фазой.

Результаты и обсуждение. В результате типирования доноров Ярославской области были определены следующие аллели: в локусе А — 32 аллеля, из них наиболее частотные А*02:01 (26,8%), А*03:01 (16,5%), А*01:01 (13,6%), А*24:02 (10,4%). В локусе В — 53 аллеля, наиболее частотные В*07:02 (14,5%), В*35:01 (7,8%), В*08:01 (6,8%), В*18:01 (6,8%). В локусе С — 31 аллель, самые частотные С*07:02 (15,7%), С*04:01 (14,1%), С*07:01 (11,2%), С*06:02 (10,9%). В локусе DRB1 было выявлено 37 аллелей, из них самые частотные DRB1*15:01 (15,9%), DRB1*07:01 (15,1%), DRB1*01:01 (12,9%), В локусе DQB1 — 17 аллелей, наиболее частотные DQB1*03:01 (17,2%), DQB1*06:02 (15,1%), DQB1*05:01 (13,8%), DQB1*02:02 (10,9%). Кроме того, среди доноров Ярославской области были выявлены аллели, которые редко встречаются в популяциях русских — А*02:228, В*15:24, В*44:321 (входит в В*44:02Р), В*44:329, В*57:41, С*03:113, С*07:126, DRB1*14:12, DRB1*15:40. Отклонений от равновесия Харди — Вайнберга не было обнаружено в исследуемых локусах, за исключением HLA-B, что может быть связано с 4 определенными в данном локусе редкими аллелями. С помощью алгоритма максимизации ожидания был выявлен 551 пяти-локусный HLA-гаплотип из 10739 возможных вариантов, из них 11 гаплотипов встречались с частотой более 1% (таблица). Наиболее частотными гаплотипами оказались А*01:01В*08:01-С*07:01-DRB1*03:01- DQB1*02:01 (4%), А*03:01-В*07:02-С*07:02-DRB1*15:01DQB1*06:02 (3,6%) и А*03:01-В*35:01-С*04:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01 (3,2%). Данные гаплотипы

широко распространены, как среди основных российских популяций, так и среди жителей большинства европейских стран.

Закключение. Таким образом, иммуногенетический профиль популяции Ярославской области отличается достаточным разнообразием выявленных аллелей, в том числе наличием редких вариантов, а по частотам встречаемости основных гаплотипов имеет много общих черт с донорами регистра из Нижегородской и Московской областей.

Таблица. Частоты пятилокусных гаплотипов среди доноров Ярославской области, n=527

	Гаплотип	Частота в %
1	A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01	4,0482
2	A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02	3,5628
3	A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01	3,2273
4	A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	2,3302
5	A*02:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02	2,2652
6	A*25:01-B*18:01-C*12:03-DRB1*15:01-DQB1*06:02	1,7254
7	A*01:01-B*57:01-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*03:03	1,6271
8	A*30:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	1,4231
9	A*02:01-B*41:02-C*17:03-DRB1*13:03-DQB1*03:01	1,2262
10	A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*01:01-DQB1*05:01	1,1611
11	A*23:01-B*44:03-C*04:01-DRB1*07:01-DQB1*02:02	1,1376
12	A*02:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01	0,9572

Кузьмич Е. В., Павлова И. Е., Кострома И. И., Грицаев С. В.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНТИ-HLA АНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ПОЛУЧИВШИХ ТЕРАПИЮ С ПРИМЕНЕНИЕМ БОРТЕЗОМИБА

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является терапевтической опцией для пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ) в возрасте до 70 лет без сопутствующих заболеваний. В ранний посттрансплантационный период у ряда пациентов возникает потребность в трансфузиях компонентов крови. Эффективность трансфузий зависит от различных факторов, в том числе от наличия у пациента предрасполагающих анти-HLA антител.

Цель работы. Определение распространенности анти-HLA антител у больных ММ, получивших терапию с применением бортезомиба.

Материалы и методы. В исследование включены 42 пациента с диагнозом ММ, наблюдавшихся в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в период 2016–2023 гг. Медиана возраста обследованных больных составила 55 лет. Распределение по гендерному признаку: 19 мужчин и 23 женщины. Медиана времени от постановки диагноза до определения анти-HLA антител составила 10 месяцев, в этот период все пациенты получали терапию с применением бортезомиба. Детекция предрасполагающих анти-HLA антител в образцах сыворотки крови осуществлялась до начала режима кондиционирования перед ауто-ТГСК. Для определения анти-HLA антител использовались наборы LIFECODES LifeScreen Deluxe (Immucor Transplant Diagnostics, США) и мультипараметрический анализатор Luminex 200 (Luminex Corporation, США). Результат оценивался как положительный при средней интенсивности флуоресценции (MFI — mean fluorescence intensity) более 500 единиц.

Результаты и обсуждение. Согласно анамнезу, аллосенсибилизирующие события отмечались только у женщин. Трансфузии

компонентов крови перенесли 30,4% женщин (7 человек). Беременности в анамнезе имели 91,3% женщин (21 человек). В 13 случаях имели место 1–2 беременности, в 8 случаях — 3 и более беременностей. Все женщины, перенесшие трансфузии компонентов крови, имели беременности (от 2 до 5). Антитела к HLA-антигенам класса I обнаружены у двух пациенток, антитела к HLA-антигенам класса II установлены у одной пациентки. Согласно данным анамнеза, наличие анти-HLA-антител у обследованных женщин являлось следствием беременности. Установленная степень сенсибилизации характеризовалась как средняя (MFI в пределах 500–3000). После выполнения ауто-ТГСК восстановление лейкоцитов у пациенток с HLA-сенсибилизацией было констатировано на Д+10, Д+12, Д+12, тромбоцитов — на Д+12, Д+14, Д+15. В ранний посттрансплантационный период одной из трех HLA-сенсибилизированных пациенток были выполнены трансфузии концентрата тромбоцитов (2 дозы) и эритроцитарной взвеси (1 доза), второй пациентке — трансфузии концентрата тромбоцитов (3 дозы), третьей пациентке переливание компонентов крови не потребовалось. Повторное обследование, выполненное на 21 день после проведения ауто-ТГСК, не выявило изменение уровня анти-HLA антител у данных пациенток.

Закключение. Частота выявления антител к HLA-антигенам у больных множественной миеломой, получивших терапию с применением бортезомиба, составила 7,1%. Частота выявления антител к HLA-антигенам класса I и II у пациентов обследованной когорты не имела значимых различий (4,8% против 2,4%, $p=0,6$).

Кумукова И. Б.

МАЛООБЪЕМНЫЙ МЕТОД ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ

НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, ММКЦ «Коммунарка»

Введение. Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) — эмпирически разработанный иммуномодулирующий метод аутологичной клеточной терапии. За почти 40 лет ЭКФ доказал свою эффективность в лечении кожной Т-клеточной лимфомы и ряда иммуноопосредованных заболеваний, включая острую и хроническую болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ). Классический метод ЭКФ включает в себя обязательный этап — лейкоферез, для получения фракции мо-

нонуклеарных клеток. Однако возможность применения лейкофереза в клинической практике ограничена требованиями к соматическому статусу больного, сосудистому доступу, необходимости использования дорогостоящего оборудования и расходных материалов.

Цель работы. Представить результаты клинического применения нового метода ЭКФ малообъемный ЭКФ (мо-ЭКФ), не требующего выполнения лейкофереза. Метод запатентован и зарегистрирован

в Государственном реестре изобретений РФ (номер патента № 2791659). В тезисе представлено описание клинических случаев тяжелой рефрактерной БТПХ, получавших терапию методом мо-ЭКФ.

Материалы и методы. Выполняется эксфузия 20–30 мл цельной крови пациента в резервуар с антикоагулянтом (5–6 мл АСД-А). Полученную цельную кровь вводят в контейнер для фотообработки (Masopharma, Франция) и добавляют стерильный 0,9% раствор хлорида натрия до достижения показателей клеточного продукта, удовлетворяющего требованиям УФ-облучения: объем не менее 100 мл, но не более 300 мл, гематокрит не более 3%. Также в контейнер с подготовленным клеточным продуктом вводится фотосенсибилизатор — 8-метоксипсорален (Metoxsalene S.A.L.F, Италия), из расчета 0,20–0,22 мг на 1 мл клеточного продукта и проводится облучение клеточного продукта ультрафиолетом спектра А на аппарате MasoGenic G2 (Masopharma, Франция) в дозе 2 Дж/см². После фотообработки клеточный продукт вводят пациенту внутривенно капельно.

Результаты и обсуждение. Пациенты с рефрактерной к иммуносупрессивной терапии острой БТПХ 4 стадии и противопоказаниями

к лейкоферезу получали терапию методом мо-ЭКФ. Средний объем эксфузии составил 23,3 мл, финальный объем клеточного продукта — 300 мл. Состав клеточного продукта: содержание лейкоцитов 83×10^6 , доля мононуклеарных клеток — 43%, гематокрит 2,2%. Средняя продолжительность курса составила 48 недель, среднее количество процедур — 44. Пациенты полностью излечились от проявлений БТПХ, одному из пациентов удалось полностью отменить иммуносупрессивную терапию к концу курса мо-ЭКФ.

Заключение. Метод мо-ЭКФ позволил достичь эффекта классической экстракорпоральной фотохимиотерапии у пациентов с рефрактерным течением БТПХ, за счет модификации иммунного ответа без применения сложной процедуры афереза. Мы планируем продолжать исследование и применение метода в клинической практике и, в перспективе, мо-ЭКФ может стать альтернативой классического ЭКФ у пациентов с противопоказаниями к лейкоферезу. Если мо-ЭКФ позволит достичь эквивалентного классическому методу результата, его применение будет более безопасным для пациента и экономически выгодным.

Кунафина Р. И.¹, Сираева Э. Р.¹, Асфандиярова И. В.¹, Волков А. А.²

УСПЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛАТУЗУМАБА ВЕДОТИНА В ТЕРАПИИ DOUBLE-HIT ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

¹ГБУЗ РКОД МЗ РБ, ²ООО «ПЭТ-Технологии»

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — заболевание, характеризующееся гетерогенностью. Задачей терапии является проведение 1 линии с максимальным эффектом с целью достижения полной ремиссии. В группе ДВКЛ при планировании терапии необходимо выделять формы заболевания с плохим прогнозом, и проводить лечение таким пациентам с использованием максимально эффективных схем терапии. Добавление иммуноконъюгата полатузумаба ведотина к режиму R-СНР значительно улучшает результаты терапии, особенно у пациентов с агрессивными формами нозологии.

Цель работы. Оценка применения полатузумаба ведотина в терапии double-hit диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Материалы и методы. Клинический случай: В декабре 2022 года женщина 65 лет обратилась к эндокринологу по месту жительства по поводу увеличения размеров щитовидной железы. Была направлена в РКОД. На ПЭТ КТ от 09.02.2023 г. — метаболически активное новообразование шеи больших размеров, множественные активные очаги выше и ниже диафрагмы, молочных желез, по перикарду, по брюшине и забрюшинному пространству, в селезенке, поджелудочной железе, в малом тазу. В феврале 2023 г. была проведена биопсия лимфоузла. ИГХ: Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома. С учетом клинической картины сдавления

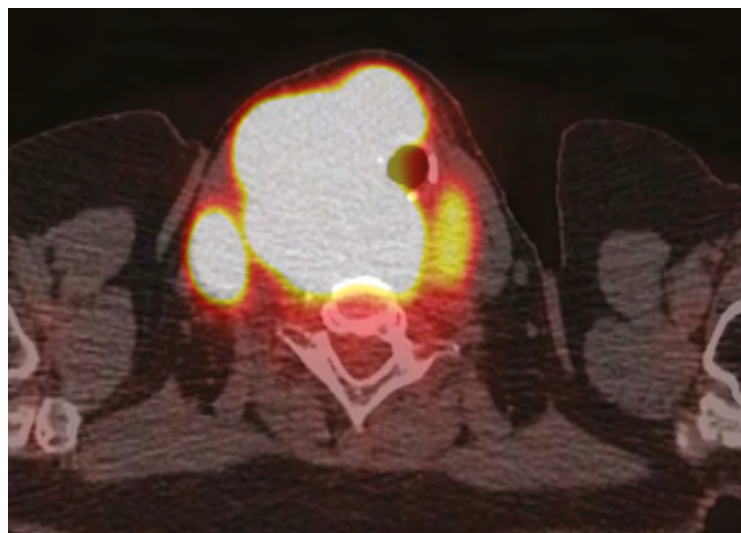


Рис. 2



ПЭТ-КТ спустя 3,5 мес от окончания терапии. Сохраняется полный ответ. Метаболическая активность в щитовидной железе (аутоиммунный тиреоидит).

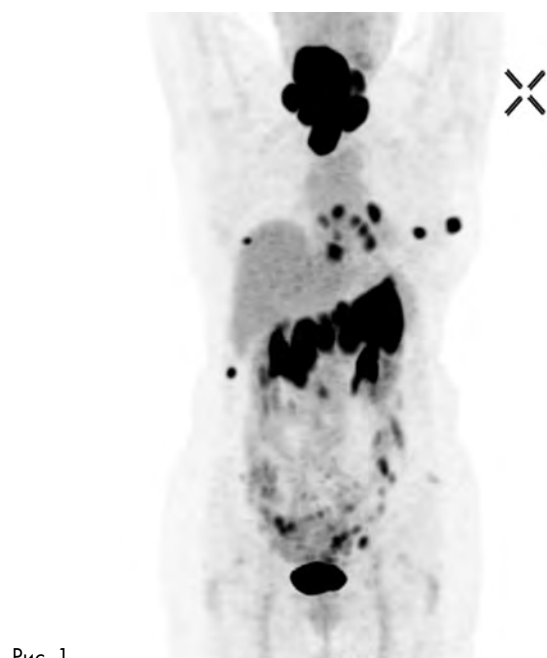


Рис. 1

Рис. 3

трахеи, интоксикации, наличия конгломерата узлов до 8 см на шее с 22.03.2023 начата предфаза по схеме: циклофосфамид 200 в/в капельно, 1–5 день. Была проведена дополнительная диагностика в РМГЦ методом FISH на BCL2, BCL6, сMYC. Установлен диагноз: С83.3 Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, стадия IV BEXS группа II с поражением лимфоузлов шеи, забрюшинных лимфоузлов, перикарда, молочных желез, брюшины, селезенки, поджелудочной железы, матки. IPI 46. ИГХ: Диффузная В-клеточная лимфома. CD20⁺, Bcl-6⁺, CD10⁺, CD5⁺, CD23, Bcl-2⁺, MUM1⁺, С-мус⁺, Ki-67 ≈ 75%. В 80% ядер выявлена транслокация с вовлечением локуса гена BCL6/3q27–28, в 75% ядер выявлена транслокация с вовлечением локуса гена сMYC/8q24. Транслокация с вовлечением локуса гена BCL2/18q21.3 не выявлена. Делеция гена TP53/17p13 не выявлена. Осложнение: Хронический болевой синдром 0 баллов по ШВО. ДН 2–3 ст. Дисфагия 1 ст. В марте 2023 г. — люмбальная пункция,

по цитологии: атипии не выявлено, признаки вовлечения ликвора отсутствуют. С 14.03.2023 начата ПХТ в режиме Pola-R-CHP, цикл 21 день. После 2 курсов по ПЭТ КТ от 20.04.2023 — положительная динамика, 3 балла по шкале Deauville. Суммарно в период с марта по 29.06.2023 г. было проведено 6 курсов ПХТ в режиме Pola-R-CHP. Дополнительно проведено 2 введения ритуксимаба в индукции.

Результаты и обсуждение. Переносимость терапии удовлетворительная, была гематологическая токсичность 2 ст. По ПЭТ КТ от 17.07.2023 — полный ответ, 2 балла по шкале Deauville. По ПЭТ КТ от 16.10.2023 — полный ответ сохраняется, очаги повышенной активности отсутствуют.

Заключение. Полатузумаб ведотин является высокоэффективным препаратом для лечения ДВКЛ в группах плохого прогноза. Полатузумаб ведотин наиболее результативен в I линии терапии. Использование препарата актуально у пациентов старшей возрастной группы, не кандидатов на высокоагрессивное лечение блоковой терапией (NHL-BFM-90).

Кунафина Р. И., Исхакова А. И., Сираева Э. Р., Канкумашева Э. Р., Касьянова В. А., Галинунова И. И., Асфандиярова И. В.

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕЖИМА BEACOPP-ESC В ГАУЗ РКОД МЗ РБ У ПАЦИЕНТОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ГРУППЫ ПРОГНОЗА С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

ГАУЗ РКОД МЗ РБ

Введение. Схема BEACOPP-эскалированный представляет собой высокоинтенсивный режим терапии, применяемый в лечении первичных больных с классической лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза (МПИ 4–7) в возрасте до 55 лет.

Цель работы. Оценить результаты использования режима BEACOPP-эскалированный в отделении ООПЛТ I ГАУЗ РКОД МЗ РБ у пациентов группы неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы. В анализ включены 62 пациента (29 (47%) мужчин и 33 (53%) женщины) с впервые установленным диагнозом классической лимфомы Ходжкина, которые проходили противоопухолевую терапию в ООПЛТ I ГАУЗ РКОД МЗ РБ с 2019 по 2023 г. Медиана возраста составила 36,5 (19–54) года. Все пациенты относились к группе неблагоприятного прогноза. Согласно шкале соматического статуса ECOG: 56 (90,4%) пациентов имели 1 балл, 6 (9,6%) — 2 балла. Распределение по стадиям в соответствии с классификацией Ann Arbor: II-5 (8%) пациентов, III-9 (14,5%), IV-48 (77,5%). Повышения сывороточной активности ЛДГ, как фактор неблагоприятного прогноза, отмечалось у 10 (16,1%) пациентов

Результаты и обсуждение. Из 62 пациентов 51 получил 6 циклов в режиме BEACOPP-эск. После окончания ПХТ полный метаболический ответ (контроль по ПЭТ КТ 1–3 б по шкале Deauville) отмечался у 46 (90%) пациентов, 4–5 б по шкале Deauville — у 5 (10%). Остальные 11 пациентов прошли 2–4 курса BEACOPP-эск. с деэскалацией терапии в ABVD в связи с полным метаболическим ответом по ПЭТ КТ (1–2 б. по шкале Deauville) и плохой переносимостью в результате развития осложнений (лейкопении, тромбоцитопении). После завершения ПХТ консолидирующая лучевая терапия проводилась 48 (77%) пациентов, у 5 — не проводилось в результате регистрации прогрессии заболевания, в 9 случаях — проведение ЛТ нецелесообразно из-за малых размеров опухоли. На сегодняшний день, по данным анализа электронным медицинским карт, у 51 пациента (82%) отмечается полный метаболический ответ, у 3 (5%) — рецидив, у 5 (8%) — резистентность к терапии/прогрессия, 3 (5%) — зарегистрирован летальный исход в результате прогрессирования заболевания.

Заключение. Годичная выживаемость не оценена в связи с недавним окончанием терапии, данные анализа незрелые. Тем не менее,

применение BEACOPP-эск. режима позволило достичь ремиссии у 82% пациентов, в том числе у крайне неблагоприятной группы пациентов, и снизить риск рецидива, что актуально в условиях дефицита трансплантационных квот и коек.

Таблица. Клиническая характеристика пациентов с классической лимфомой Ходжкина

Критерий	Кол-во случаев
М	29
Ж	33
до 20 лет	2
20–29 лет	19
30–39 лет	28
40 и старше	13
Стадия I	
Стадия II	5
Стадия III	9
Стадия IV	48
ЛДГ в пределах нормы	52
ЛДГ повышен	10
Всего циклов ПХТ	
2 цикла ПХТ в режиме Беасорр эск	6 переход на ABVD
4 цикла ПХТ в режиме Беасорр эск	5 переход на ABVD
6 циклов ПХТ в режиме Беасорр эск	51
ПЭТ КТ после 2 циклов	
1–3б	57
4–5б	5
ПЭТ КТ после 6 циклов	
1–3б	46
4–5б	5
Лучевая терапия после ПХТ	
	48
ПЭТ КТ в отдаленной динамике	
Полный метаболический ответ сохранен	51
Рецидив	3
Прогрессия, смена ПХТ	5
Летальный исход	3

Куркина Н. В.¹, Сеськина А. А.², Митрохина А. О.²

МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА (СЛОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С И САХАРНОГО ДИАБЕТА)

¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», ГБУЗ РМ «РКБ № 4», ²ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»

Введение. Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) — это клональное опухолевое заболевание кроветворной ткани, связанное с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становятся блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых

миелоидных клеток. При наличии сочетанной патологии со стороны печени проведение курсов специфической химиотерапии (ХТ) часто осложняется развитием и/или усилением гепатотоксичности, что требует пересмотра тактики лечения и выбора оптимального режима ХТ.

Цель работы. Продемонстрировать возможность и эффективность проведения химиотерапии ОМЛ с достижением ремиссии на фоне хронического вирусного гепатита С.

Материалы и методы. Представлен клинический случай пациента 53 лет с диагнозом Острый миелобластный лейкоз с абберрантной экспрессией CD56⁺, у которого в ходе обследования был выявлен хронический вирусный гепатит С с минимальной биохимической активностью, III стадия фиброза печени и сахарный диабет. Проведены курсы индукции («7+3» с митоксантроном, венетоклакс + азациитидин), 2 курса консолидации по протоколу. Учитывая сочетанную патологию в послекурсовом периоде отмечались тяжелые инфекционные осложнения, массивный лизис-синдром, некорректируемая гипергликемия. После второго курса ХТ достигнута ремиссия заболевания. В настоящее время продолжены поддерживающие курсы по схеме МДЦ + венетоклакс, ремиссия сохраняется.

Результаты и обсуждение. С октября 2022 г. у пациента нарастали проявления анемического синдрома (Hb 50 г/л), интоксикация, периодические носовые кровотечения. По результатам обследований в гемограмме — лейкоциты $4,6 \times 10^9/\text{л}$, бластемия 6%, тяжелая анемия (Hb 57 г/л), тромбоцитопения ($20 \times 10^9/\text{л}$). В миелограмме — бласты 48,8%, угнетение нормальных ростков кроветворения; ИФТ костного мозга: ОМЛ CD56⁺, моноциты со зрелым иммунофенотипом 14,1%

с абберрантной экспрессией; цитогенетический анализ без особенностей. Подтвержден Острый миелобластный лейкоз с абберрантной экспрессией CD56⁺. При обследовании выявлен хронический вирусный гепатит С в стадии репликации, с минимальной биохимической активностью (АлТ 28,8 Ед/л, АсТ 33,9 Ед/л), с исходом в цирроз. Фиброэластометрия: F3 (III стадия фиброза печени). УЗИ — печень 150×75 мм, селезенка 130×63 мм. В гематологическом отделении РКБ № 4 проведен 1-й курс индукции по протоколу «7+3» с митоксантроном, который был прерван на 6-й день в связи с массивным лизис-синдромом, некорректируемой гипергликемией. Впервые диагностирован сахарный диабет инсулинозависимый. В процессе лечения и в посткурсовом периоде — тяжелый анемический, геморрагический синдромы, инфекционные осложнения (пневмония, двухсторонний подчелюстной лимфаденит с абсцедированием — выполнено дренирование). В постоянном режиме проводилась инсулинотерапия. Жизнеугрожающие состояния купированы. 2-й курс индукции по протоколу венетоклакс + азациитидин 75 мг/м². Достигнута ремиссия заболевания. Последующие курсы ХТ по схеме МДЦ + венетоклакс, переносит удовлетворительно, проявления гепатоксичности не зафиксированы.

Заключение. Продемонстрирован клинический случай проведения химиотерапии ОМЛ на фоне сочетанной патологии (хронический вирусный гепатит С) с достижением ремиссии.

Куркина Н. В.¹, Чегодаева Л. В.², Скоробогатова Л. Н.²

БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА (ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РЕЖИМЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ)

¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», ГБУЗ РМ «РКБ № 4», ²ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»

Введение. Болезнь Виллебранда (БВ) — наследственная коагулопатия, обусловленная снижением количества или нарушением функции фактора Виллебранда (vWF). Основным проявлением заболевания является геморрагический синдром микроциркуляторного или смешанного типов, возникающий спонтанно, после травмы, в послеродовом или послеоперационном периоде. Однако геморрагические проявления при БВ неспецифичны и требуется проведение поэтапного лабораторного коагулологического исследования. Уровень vWF может варьировать в зависимости от различных внешних факторов (воспаление, травма, стресс), что создает определенные сложности при диагностике заболевания. Цель лечения БВ — повышение концентрации или замещение функционально неполноценных факторов свертывания крови. Лечение может быть профилактическим или по требованию — при кровотечениях.

Цель работы. Оценить характер геморрагического синдрома при различных вариантах БВ и режим применения заместительной терапии концентратами FVIII, содержащими vWF.

Материалы и методы. У гематолога наблюдается 8 пациентов БВ, из них 3-лица мужского пола и 5 — женщины. Медиана возраста 32,1 года (диапазон от 16 до 58 лет). БВ 1 типа подтверждена у 5 пациентов, БВ 2В типа — в одном случае и БВ 3 типа — у 2 больных. Отягощенная наследственность среди родственников первой линии прослеживается у большинства пациентов (6 больных); проявления геморрагического синдрома у всех отмечались с детского возраста. У многих пациентов отмечались умеренные клинические проявления геморрагического синдрома (кровотечения из носа и/или десен, кожные экхимозы, длитель-

ная кровоточивость после экстракции зубов), тяжелые/жизнеугрожающие кровотечения зафиксированы лишь в 2 случаях (мужчина — БВ 3 типа и женщина — БВ 1 типа). С заместительной гемостатической целью назначена терапия концентратом FVIII + vWF по разным режимам дозирования с последующей оценкой эффективности.

Результаты и обсуждение. У больных БВ 1 и 2В типов преобладает микроциркуляторный тип кровоточивости (геморрагии на коже, кровотечения из слизистых, меноррагии). При БВ 3 типа чаще наблюдался смешанный тип геморрагического синдрома (кровоточивость из носа, длительные послеоперационные кровотечения, посттравматический гемартроз, кровотечения после экстракции зубов). Однако у одной пациентки БВ 1 типа также зафиксированы массивные кровотечения в послеродовом периоде, гемартроз коленного сустава, кровотечения при проведении хирургических вмешательств (апоплексия яичника с развитием гемоперитонеума), требующие проведения заместительной терапии донорскими компонентами крови. При рецидивирующих кровотечениях из слизистых, кровоизлияниях в суставы, маточных кровотечениях профилактический режим является оптимальным методом лечения БВ (получают 2 больных). 6 пациентов — на режиме по требованию. За время наблюдения эпизодов спонтанных кровотечений не зафиксировано.

Заключение. При БВ 1 и 2 типов чаще отмечается легкое клиническое течение заболевания, заместительная терапия проводится по требованию. При тяжелом течении БВ, рецидивирующих кровотечениях оптимальным является профилактический режим заместительной терапии, позволяющий улучшить качество жизни.

Куркина Н. В.¹, Левина Т. М.², Хохлова Л. Н.²

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХЕЛАТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ ГЕМОХРОМАТОЗЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», ГБУЗ РМ «РКБ № 4», ²ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»

Введение. Наследственный гемохроматоз (ГХ) — это полисистемное заболевание, в основе которого лежат генетически обусловленные нарушения метаболизма железа, приводящие к его избыточному накоплению в организме и токсическому повреждению органов и тканей. Патогенетические механизмы и клинические проявления заболевания достаточно хорошо изучены. Однако, часто возникают определенные сложности при первичной диагностике заболевания.

Цель работы. Оценить эффективность хелатной терапии у пациента с тяжелым течением гемохроматоза I типа.

Материалы и методы. Представлен клинический случай пациента, у которого заболевание дебютировало в возрасте 35 лет с развития дилатационной кардиомиопатии с диастолической дисфункцией миокарда и сердечной недостаточности, а также цирроза печени. С учетом варианта ГХ и осложнений, возникших у больного после

кровопусканий, в качестве основного метода лечения выбрана хелатная терапия.

Результаты и обсуждение. После перенесенной ОРВИ в 2005 г. отмечалось нарастание проявлений застойной сердечной недостаточности. Экстренная госпитализация в областную клиническую больницу г. Рязани в тяжелом состоянии с предварительным диагнозом миокардит. При обследовании: сывороточное железо до 43,1 мкмоль/л, ферритин 800 мкг/л. ЭхоКС — дилатационная кардиомиопатия с недостаточностью МК и ТК, ФВ 38%. Гидроперикард (свободная жидкость до 150 мл). УЗИ ОБП: гепатоспленомегалия, портальная гипертензия, асцит 5л. Проведена симптоматическая терапия для коррекции ХСН и гемэксфузии — ФВ увеличилась до 50%, асцит уменьшился до 3 л. Плановое обследование в ГНЦ РАМН (2006г.): ферритин сыворотки 4050 мкг/л, железо сыворотки 63,6 мкмоль/л, кНТ 78,4%, трансферин 27 мкмоль/л, гомоцистеин 22 нг/мл. Экскреция железа с мочой 21,1 до лечения хелаторами. ДНК-диагностика мутаций гена гемохроматоза HFE C282Y — норма, S65C — норма, H63D (гетерозигота). Маркеры тромбофилии: выявлена мутация F2 (гетерозигота). В биоптате печени: картина активного (пигментного) цирроза. Биоптат печени

на минералы: железо 120,3, медь 17,8, цинк 73,7, ферритин 7077,3, гепсидин 1339 HIF150. УЗИ ОБП: печень правая доля 214×138 мм, левая доля 151×60 мм. Портальная гипертензия. Селезенка 158×62 мм. ЭхоКС: Нарушение диастолической функции ЛЖ 2 типа. Выставлен диагноз: Наследственный гемохроматоз (I типа C282Y⁺, H63D⁺, S65C⁺) с поражением печени и сердца. Цирроз печени (стадия А по Child-Pugh). Дилатационная кардиомиопатия. НК II (НУНА). В 2005–2006 гг. проведены гемэксфузии. После очередного кровоопускания у больного отмечалась асистолия, состояние клинической смерти, реанимационные мероприятия, сердечный ритм по типу трепетания предсердий, на фоне кордарона синусовый ритм. В течение 2 лет — Десферал 1000 мг/сут (отмена ввиду развития токсико-аллергического дерматита на препарат); далее деферазирокс (Эксиджад) 1000 мг/сут внутрь. Через 10 лет хелатной терапии: нормализация обмена железа, улучшение сократительной способности миокарда, перегрузки сердца и печени железом не выявлено. С 2018 г. терапия хелаторами не проводится.

Заключение. Продемонстрирован случай наследственного гемохроматоза I типа, использовалась терапия хелаторами железа с положительным эффектом.

Курманова О. В., Кожемяко О. В., Кривоносова Н. В.

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ НИЗКОГО УРОВНЯ ГЕМОГЛОБИНА В ХАБАРОВСКЕ ЗА 2022 ГОД

КГБУЗ «Краевая станция переливания крови»

Введение. Одной из наиболее частых причин временного отстранения от донаций является снижение содержания гемоглобина в крови потенциальных доноров. Частота отводов по указанной причине, по данным отечественных и зарубежных исследований, составляет от 1,25 до 33–36% в общей структуре медицинских отводов.

Цель работы. Проанализировать частоту встречаемости низкого уровня гемоглобина в крови доноров Хабаровска.

Материалы и методы. Фотометрический метод, анализ, дескриптивная статистика.

Результаты и обсуждение. По результатам анализа частоты различных причин медицинских отводов от донаций в КГБУЗ «Краевая станция переливания крови» г. Хабаровска за 2022 г. установлено, что первое место среди отводов занимает низкий уровень гемоглобина в крови потенциальных доноров и составляет от 40 до 60% (в среднем 50±5,5%). Среди всего донорского контингента количество этих лиц составляет 3,6–4,45% (в среднем 4,06±0,3%). Проанализировали и сравнили социальную структуру обследованных с показателями общей группы донорского контингента станции переливания крови, который включал 24691 донора (диаграмма 1). Основную массу доноров в группах составили: студенты — 75% (18518 чел.); рабочие

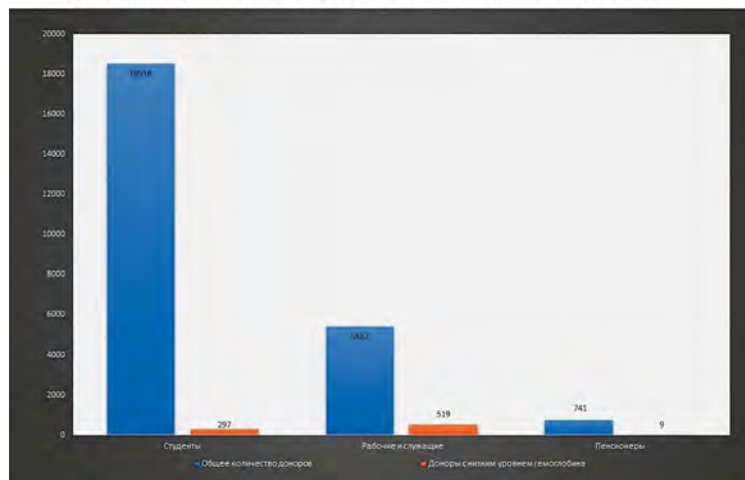
и служащие — 22% (5432 чел.); пенсионеры — 2% (741). Наибольшее число среди лиц с анемией выявлено среди рабочих и служащих — 9,5% (519 чел.), что значительно больше, чем среди студентов — 1,7% (297 чел.) и пенсионеров 1,2% (9 чел.). Анализ проводили отдельно у женщин и мужчин. Прослеживается трёхкратное превышение лиц с анемией среди женщин (6,86%) по сравнению с мужчинами (2,26%) (таблица). Оценили влияние донорского стажа, количества и вида донаций на частоту отводов. Процент отвода среди первичных доноров составляет 1,5% (41 чел.), среди повторных — 4,1% (1003 чел.). Установлено, что среди доноров с анемией, за исключением первичных доноров, преобладают лица, сдающие цельную кровь (44,1%), а также доноры со смешанным типом донаций (47,7%).

Заключение. Частота отстранения доноров из-за низкого уровня гемоглобина в крови колеблется от 40,9 до 60,6% в год. Среди всего донорского контингента число таких лиц в среднем составляет 4,06±0,3%. В зависимости от социального положения в группу риска по развитию анемии входят рабочие и служащие, доля которых среди отведенных выше (9,5%) по сравнению с общей категорией доноров (1,7%). Группа крови и резус-принадлежность индивида не являются информативными для оценки вероятности снижения уровня гемоглобина при участии в донорстве. Снижение уровня гемоглобина одинаково часто наблюдается у доноров крови (44,1%) и при смешанных донациях (47,7%), у первичных доноров выявляется в три раза реже, чем у повторных (1,5 и 4,1% соответственно). Прослеживается трёхкратное превышение лиц с анемией среди женщин (6,86%) по сравнению с мужчинами (2,26%), при этом количество доноров мужского пола на 20% больше, чем женского. Установлено влияние интервала между донациями на частоту отводов: у большинства доноров (66,7%) снижение гемоглобина наблюдается при интервалах от 2 недель до 2 месяцев, при 4-месячном интервале частота выявления таких лиц (6,8%) сопоставима с первичными донорами.

Таблица. Анализ показателей низкого уровня гемоглобина среди мужчин и женщин

Обследовано всего	Мужчины (%)	Женщины (%)
Количество первичных доноров (n=2669)	1429 (53,5%)	1240 (46,5%)
Низкий уровень гемоглобина среди первичных доноров (n=41)	4 (0,1%)	37 (1,4%)
Количество повторных доноров (n=24691)	15032 (60,8%)	9659 (39,2%)
Низкий уровень гемоглобина среди повторных доноров (n=1003)	340 (2,26%)	663 (6,86%)

Диаграмма 1. Распределение доноров с низким уровнем гемоглобина по социальному положению



Куртов И. В., Кривова С. П., Давыдкин И. Л.

ИЗЫТОК ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ ОСТРЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗАХ

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Введение. В настоящее время важная роль в развитии нарушений артериального и венозного кровообращения принадлежит тромбофилиям. К тромбофилиям относятся такие состояния, как мутации V фактора (FVL) и протромбина, дефицит протеина C, протеина S, дефицит антитромбина III и некоторые другие. В литературе имеются данные о повышении риска венозных тромбозов в 3–5 раз при повышении факторов свертывания крови VIII и IX. Повышение уровня фактора фон Виллебранда, являющегося кофактором антигемофильного глобулина, также связано с увеличенным риском венозных тромбозов, но этот эффект в основном связан с повышением VIII фактора в крови. Учитывая роль повышения факторов свертывания крови при венозных тромбозах и стандартную длительность антикоагулянтной терапии, представляет интерес сохранение избытка факторов свертывания и необходимость вторичной профилактики при завершении курса лечения.

Цель работы. Изучение сохранения повышенного уровня факторов свертывания VIII, IX и фактора Виллебранда на протяжении 3 месяцев у пациентов с венозными тромбозами.

Материалы и методы. Обследовано 23 пациента с впервые возникшими острыми венозными тромбозами различной локализации (глубокими и поверхностными, преимущественно нижних конечностей), из них 15 женщин и 8 мужчин в возрасте от 33 лет до 81 года, средний возраст составил $60,8 \pm 0,7$ года. Методы исследования: включали в себя определение показателей системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген, содержание фактора

VIII, фактора IX, фактора Виллебранда, количество тромбоцитов. Для определения показателей плазменного гемостаза использовали коагулометр STA Compact фирмы ROCHE (Швейцария).

Результаты и обсуждение. Из числа обследованных больных повышенный уровень фактора VIII был выявлен у 19 пациентов (84,6%), повышенный уровень фактора Виллебранда у 20 пациентов (86,9%), а повышенный уровень фактора IX — у 7 пациентов (30,4%). Только у 2 пациентов не выявили повышения факторов свертывания крови. У указанных 19 пациентов с повышенным уровнем фактора VIII средний уровень VIII фактора составил $226,9 \pm 24,2\%$. У пациентов с повышенным уровнем фактора фон Виллебранда средний уровень равнялся $324,1 \pm 26,5\%$. У пациентов с высоким уровнем фактора IX средний уровень составил $177,5 \pm 13,4\%$. Отягощенного семейного анамнеза у данных пациентов не отмечено. Все пациенты получали терапию новыми пероральными антикоагулянтами в стандартных дозах. Через 3 месяца у 17 пациентов из 20 повторно определили измененные ранее показатели. Избыток фактора свертывания VIII сохранялся у 8 человек, избыток фактора Виллебранда — у 12 человек, что требует дальнейшего наблюдения за данными пациентами.

Заключение. Таким образом, повышение уровня VIII фактора, а также фактора Виллебранда в крови является неблагоприятным фактором риска сосудистых катастроф в венах нижних конечностей у 84–87% больных. Повышение IX фактора менее значимо у данных пациентов и требует дальнейшего изучения. Целесообразно определять измененные ранее показатели через 3 месяца после острого тромбоза для необходимости определения дальнейшей тактики лечения.

Кустанович М. А., Грекина М. И., Капорская Т. С., Лужнова Н. Н., Романова Е. В., Лыскова В. А., Кузема Е. С., Петрова Л. М.,
Малюшкина Е. С., Ребриков А. Н., Киселев И. В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА С ВНЕКОСТНОМОЗГОВЫМ РОСТОМ (ПЛАЗМОЦИТОМА ПРАВОЙ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ)

ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»

Введение. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения в зависимости от локализации очага поражения выделяют костную плазмому (КП) и экстрамедуллярную плазмому (ЭП). Диагноз устанавливается при прижизненном патолого-анатомическом исследовании биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов. Опухоль представлена моноклональными плазматическими клетками. КП характеризуется единичным костным поражением без других признаков заболевания. ЭП возникает из мягких тканей вне костных структур.

Цель работы. Продемонстрировать случай успешного лечения экстрамедуллярной плазмомы правой носовой полости.

Материалы и методы. Была проанализирована история болезни, лабораторно-инструментальные методы исследования и лечение пациента В. (31 год) с диагнозом множественная миелома в Иркутской области Знака Почета областной клинической больницы.

Результаты и обсуждение. Пациент В., 31 год, с 2018 года беспокоили рецидивирующие носовые кровотечения на фоне гипертонических кризов. В марте 2022 года при обследовании у отоларинголога, при осмотре выявлено опухолевидное образование полости носа справа (полип?), в июле было выполнено МСКТ придаточных пазух носа (ППН) — образование правого носового хода $18 \times 40 \times 23$ мм. 25.10.22 г. в ЛОР-отделении ИОКБ была выполнена биопсия опухолевидного образования полости носа справа, каротидная ангиография, эмболизация артерий микроэмболами, эндоскопическое удаление опухолевидного образования полости носа справа (Патогистологическое

заключение (ПГЗ) биопсийного материала — образование, представленное пролиферацией относительно мономорфных клеток с плазмитоидной морфологией, CD138 — положительная экспрессия. Заключение — плазмочитома). В ноябре 2022 года в гематологическом отделении на основании наличия патологической секреции PIGG каппа типа в крови ($1,93$ г/л), плазмоклеточной инфильтрации костного мозга по данным трепанобиопсии (ПГЗ — трехростковый костный мозг с интерстициальной плазмклеточной инфильтрацией CD138⁺ клетки с формированием скоплений), анемии легкой степени тяжести (Hb 119 г/л), гиперкальциемии ($2,73$ ммоль/л), плазмочитомы правой носовой полости, установлен диагноз: Множественная миелома, протекающая с парапротеинемией PIGG каппа типа в крови, внекостномозговым ростом (плазмочитома правой носовой полости), анемией, гиперкальциемией, IIА стадия (Durie-Salmon). С декабря 2023г. было проведено 3 курса индукционной ХТ I линии по схеме «VCD» № 3, с достижением полного ответа, с последующим проведением аутологичной ТГСК (мобилизационный режим «HDSY4,0/м² + G-CSF». Аферез ПСК). Восстановление показателей крови на +12-й день после трансплантации. По результатам контрольных исследований М-градиент сыворотки крови не обнаружен, в моче парапротеинурии нет, по данным МСКТ ППН — признаков внекостномозгового роста не выявлено — констатирован полный ответ.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует особенности течения заболевания, необходимости междисциплинарного подхода и более тщательной диагностики множественной миеломы у пациентов.

Кучер М. А., Салтыкова Н. Г., Быкова Т. А., Власова Ю. Ю., Голощапов О. В., Паина О. В., Слесарчук О. А., Смирнов Б. И.,
Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) часто сопровождается развитием недостаточности питания, что требует реализации нутритивной терапии. Толерантность и безопасность парентерального питания (ПП), за исключением взаимосвязи с инфекционными осложнениями, недостаточно изучены.

Цель работы. Проанализировать переносимость ПП и его влияние на показатели нутритивного статуса в раннем периоде после ТГСК.

Материалы и методы. В 2019–2020 гг. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой в проспективное исследование (ClinicalTrials.gov, ID NCT04425642) включено 125 реципиентов аутологичной ($n=38$) и аллогенной ($n=87$) ТГСК, медиана возраста — 20 лет (2–65), с острыми лейкозами ($n=60$), солидными опухолями ($n=29$) и другими заболеваниями ($n=36$). Контрольную группу составили пациенты ($n=55$), не нуждавшиеся в нутритивной терапии за счёт ПП. В основной группе ($n=70$) согласно рандомизации использовали ПП с жировыми эмульсиями (ЖЭ) II поколения ($n=22$) и III поколения ($n=24$), а при наличии противопоказаний — без ЖЭ — «2 в 1» ($n=24$). Расчёт дозы ПП проводили согласно рекомендациям ESPEN 2019 для взрослых и Seattle Cancer Care Alliance у детей. Синдром желудочно-кишечной токсичности оценивали с помощью шкалы CTCAE ver. 5.0 и PeNAT у детей. Стартовая доза ПП составляла 50%, с достижением целевых показателей к третьим суткам терапии.

Результаты и обсуждение. Показанием к ПП в 95,7% случаев ($n=67$) был мукозит. В основной группе наблюдения, у 28 больных потребовалось полное ПП, у 42 — частичное. Продолжительность ПП

составила 2–31 сут, медиана — 11. В 58,6% случаев ($n=41$) ПП инициировали на фоне тошноты и рвоты, из них — у 36% больных тяжелой степени. В 7,1% случаев ($n=5$) отмечено усиление интенсивности тошноты во время эскалации дозы ПП. Побочные эффекты ПП выявлены в 22,9% случаев и включали гипергликемию ($n=7$), рвоту ($n=6$) и гипертриглицеридемию ($n=3$). ПП было прекращено в 20% случаев ($n=14$), из них у 4 больных в результате развития осложнений связанных с ПП. Клиническую эффективность ПП определяли прежде всего с помощью ИМТ, который равномерно снижался в каждой группе наблюдения от Д-7 к Д+21, но восстанавливался к Д+28 и не отличался в группах сравнения: контрольная группа ($22,7\pm 6,4$ — $21,7\pm 6,1$), $p=0,42$; ПП «2 в 1» ($23,4\pm 6,1$ — $21,6\pm 4$), $p=0,56$; ПП с ЖЭ II-поколения ($18,8\pm 4,9$ — $18,7\pm 4,4$), $p=0,72$; ПП с ЖЭ III-поколения ($18,6\pm 4,2$ — $18,3\pm 3,5$), $p=0,84$. У детей в контрольной группе и, получавших ПП, отмечено снижение центильного интервала: до ТГСК — 4,75 (медиана — 5, SD 2,02), Д+28 — 4,23 (медиана — 4,5, SD 2,25), $z=-4,38$, $p<0,001$. Встречаемость фебрильной нейтропении в общей когорте больных составила 75,2% ($n=94$), острой РТПХ 16,1% ($n=14$) и не отличалась в контрольной группе и при использовании ПП ($p=0,54$ и $p=0,65$, соответственно). Частота сепсиса составила 24,8% ($n=31$) и была выше в группе ПП «2 в 1» по сравнению с пациентами получавших ПП с ЖЭ ($p=0,002$).

Заключение. На примере представленной когорты больных схемы ПП с ЖЭ II и III поколения при ступенчатом увеличении дозы, отличались приемлемой толерантностью, инфекционной и иммунологической безопасностью, эффективно поддерживали показатели нутритивного статуса.

Лазарева О. В., Пурло А. Г., Чабаяева Ю. А., Малолеткина Е. С.

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ИНФОРМАЦИИ О ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в соответствии с задачами ФП «Развитие сети НМИЦ и внедрение инновационных и технологий» оказывает организационно-методическую помощь всем 89 субъектам РФ и осуществляет аналитическую деятельность по профилю «гематология», что сопряжено со сбором разнородной информации из различных источников данных. В результате, с 2019 г. накоплен большой массив информации о составляющих гематологической службы: от кадрового состава, коечного фонда, лабораторной службы до тарифных соглашений субъектов РФ, что требует систематизации имеющихся данных.

Цель работы. Разработать методологию систематизации разнородной информации, поступающей/собираемой в ходе проведения организационно-методической работы НМИЦ с субъектами РФ для последующего комплексного анализа деятельности гематологической службы.

Материалы и методы. В исследование включена неформализованная и не категоризованная информация: от внештатных специалистов гематологов, из тематических запросов, по данным выездных мероприятий (чек-листы, нормативные документы, информационные справки), из открытых источников информации и официальных справочников, касающаяся деятельности гематологической службы.

Была проведена инвентаризация хранимой информации и разработана методология ее упорядочивания.

Результаты и обсуждение. Для решения поставленных задач, были определены иерархические уровни организации гематологической службы (федеральные округа, субъекты РФ, медицинские организации, структурные подразделения), разработана уникальная система идентификации для каждого элемента, заданы категориальные характеристики для определенных групп данных, что позволило сформировать «скелет» информационной структуры хранилища. Используемая методология хранения и идентификации информации позволяет оперативно обращаться к необходимому набору данных, проводить всесторонний и качественный анализ информации как на регулярной основе, так и в зависимости от возникающих запросов.

Заключение. Управление организацией службы в современных условиях невозможно без наличия качественной всесторонней комплексной информации о работе любого объекта отрасли. Разработанная методология сбора, хранения и систематизации информации об объектах гематологической службы облегчает проведение комплексного анализа и объективизацию полученных результатов. Четко структурированная информация может использоваться в дальнейшем как для определенных запросов, так и в качестве основы для базы данных гематологической службы РФ.

Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Двирных В. Н., Панасенко М. Н., Пурло А. Г., Цыба Н. Н., Паровичникова Е. Н.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ МЕТОДОМ РЕЙТИНГОВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. При оценке качества оказания медицинской помощи (МП) учитываются своевременность ее оказания, правильность

выбора методов диагностики, лечения, реабилитации и степень достижения запланированного результата. Указанные критерии

подразделяются по группам заболеваний и по условиям оказания МП (в амбулаторных и стационарных условиях). Однако для полноценной и объективной оценки состояния гематологической службы, перспектив ее развития и причин в ряде случаев недостаточного качества оказания МП по профилю «гематология» необходимы дополнительные критерии (наличие нормативно-правовой базы, лекарственное обеспечение, состояние лабораторной службы, обеспеченность кадрами и т.д.). В ходе аналитической деятельности сотрудниками НМИЦ гематологии были разработаны критерии, которые вошли в чек-листы оценки состояния гематологической службы и качества оказания МП в регионах РФ. Результаты рейтингования представлены в данной работе.

Цель работы. Проанализировать изменения состояния гематологической службы за период осуществления выездных мероприятий НМИЦ гематологии 2021–2023 гг. разработанным методом рейтингования. Представить рейтинг субъектов РФ по профилю «гематология» в 2023 г.

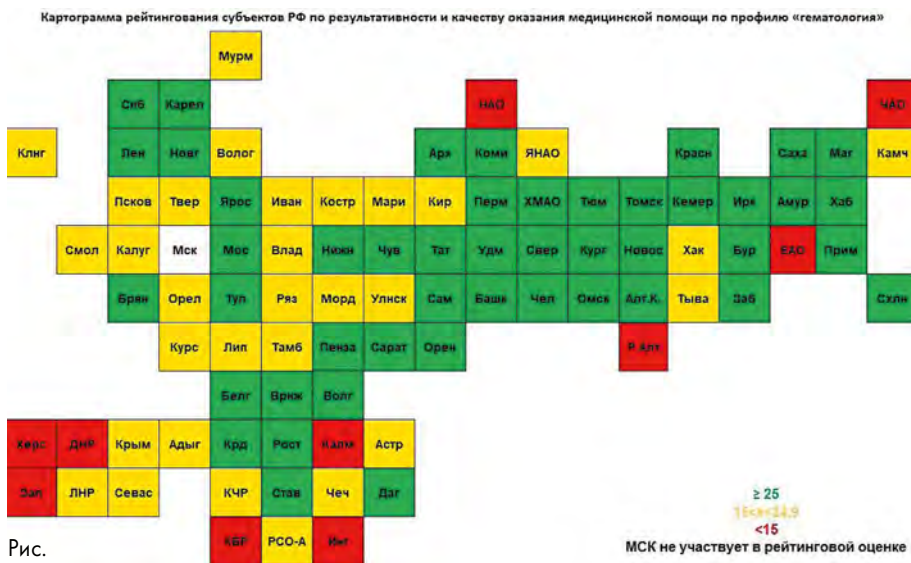


Рис.

Материалы и методы. Рейтингование субъектов РФ проводится на основании комплексного показателя оценки организации оказания МП по профилю «гематология», куда включены индикаторы: нормативные акты; кадровое обеспечение; оценка полноты и преемственности этапов оказания МП, уровень инфраструктуры «якорной» МО в соответствии с приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 930н; лекарственное обеспечение; информатизация; доступность диагностики заболеваний системы крови. В разработанном чек-листе выделено 18 рубрик, разбитых на подрубрики с оценкой 0,5/1 балл. Данная методика применялась с 2021г. для 84 субъектов РФ, с 2023 г. число субъектов составило 88 (г.ф.з. Москва не участвует в ФП «Развитие сети НМИЦ»).

Результаты и обсуждение. Ранжирование субъектов РФ проведено на основании суммы баллов: «зеленая зона» ≥25 баллов (высокий уровень), «желтая зона» от 15 до 24,9 баллов (удовлетворительный уровень) и «красная зона» <15 баллов (низкий уровень). В 1 группу вошло 47 из 88 субъектов РФ (53%), во 2ю — 30 (34%), в 3 — 10 (13%). За период с 2021г. на 15% в целом по стране увеличилось число субъектов из зеленой зоны и сократилось число субъектов, имеющих низкий рейтинг. Анализ данных по федеральным округам (ФО) показал, что в Уральском, Приволжском, Сибирском и Дальневосточном ФО более 70% субъектов имеют высокий уровень организации МП по «гематологии».

Заключение. Рейтингование позволяет проводить комплексную и сравнительную оценку состояния гематологической службы, косвенно оценивать качество оказания МП по профилю «гематология», актуализировать получаемую информацию, систематизировать обновляемые данные чек-листов, экспертные оценки, документацию, а также публичные сведения, выявляет проблемные моменты функционирования службы (факторы риска), подразумевает использование данных рейтинга для визуализации состояния организации гематологической службы региона по отношению к другим субъектам РФ, и намечать план мероприятий по смене занимаемой позиции.

Ласточкина Д. В., Касьянов А. Д., Голованова И. С., Тарковская Л. Р., Гришина Г. В., Ким Е. В.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ КОМБИНИРОВАННОГО ГИПОТЕРМИЧЕСКОГО ХРАНЕНИЯ

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА»

Введение. В связи с высокой потребностью в концентратах тромбоцитов (КТ) при тромбоцитопениях различного генеза, в том числе на отдаленных территориях, возникает необходимость усовершенствования методов хранения и транспортировки концентратов тромбоцитов. Доказано, что холодовые тромбоциты являются эффективной заменой для пролонгации сроков хранения и сохранения качества и безопасности КТ.

Цель работы. Оценка показателей качества и безопасности концентрата тромбоцитов в добавочном растворе SSP+ в условиях комбинированного гипотермического хранения.

Материалы и методы. Проанализированы показатели качества и безопасности концентратов тромбоцитов в добавочном растворе SSP+, заготовленных методом автоматического афереза. Пятнадцать образцов КТ на протяжении 10 суток хранились в холодильнике при температуре +4±2 °С и являлись группой контроля. Десять образцов КТ хранились 5 суток в медицинском термоконтейнере с пассивными аккумуляторами холода ТМ-«ТЕРМО-КОНТ МК» (диапазон температуры +4±2 °С), с последующим переносом для хранения в медицинский холодильник для хранения крови SANYO MBR-506D (H) при температуре +4±2 °С в течение 5 суток (основная группа). Изучены показатели качества, метаболической и агрегационной активности при комбинированном холодовом хранении. Комплексное лабораторное исследование проводили в день заготовки, на 5 и 10 дни хранения.

Результаты и обсуждение. Все заготовленные образцы концентратов тромбоцитов прошли проверку на стерильность. Медиана количества тромбоцитов в день заготовки в основной группе составила

836 (759; 924) ×10⁹/л, в контрольной — 1023 (893; 1135)×10⁹/л. На 5 сутки хранения количество тромбоцитов было на уровне 842 (722; 1009)×10⁹/л и 1026 (939; 1148)×10⁹/л основной и контрольной группы соответственно. В конце срока хранения наблюдалось снижение количества тромбоцитов на 9,1% (p=0,009) в основной и на 13,2% (p=0,012) в контрольной группах. Средний объем тромбоцитов незначительно повышался с 7,45 (6,85; 7,825) до 7,55 (6,6; 7,7, p>0,05) фл в основной группе и с 7,3 (6,5; 8,125) фл до 7,35 (6,95; 8,05, p>0,05) фл в контроле. Медиана pH составляла 7,26 (7,21; 7,31) для контроля и 7,46 (7,42; 7,50) для основной группы на 10 сутки хранения, что соответствовало принятым нормативным значениям оценки безопасности КТ. При оценке агрегации выявлено снижение агрегационной способности тромбоцитов с АДФ в конце срока хранения и было более выраженным в контрольной группе, составив 12,5 (5,8; 14,9)% (p=0,001), по сравнению с основной — 8,8 (7,3; 27,2)% (p=0,009), однако достоверной разницы между исследуемыми группами не получено (p>0,05). Динамика агрегационной активности тромбоцитов под действием ристомидина также характеризовалась снижением на 11% и 8% в контрольной и основной группе соответственно (p>0,05).

Заключение. Полученные результаты демонстрируют отсутствие отклонений в исследуемых показателях концентратов тромбоцитов в условиях комбинированного гипотермического хранения. Комбинированное гипотермическое хранение обеспечивает пролонгированные сроки хранения тромбоцитов и позволяет оптимизировать хранение и логистику компонентов крови путем их совместной транспортировки.

Латышев В. Д., Костина И. Э., Щепина К. М., Дейнеко Н. Л., Ковригина А. М., Лукина Е. А.

ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ЭКСПРЕССИИ pERK В БИОПТАТАХ ПОРАЖЕННЫХ ТКАНЕЙ У БОЛЬНЫХ С ГИСТИОЦИТОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гистиоцитозы — группа редких заболеваний, характеризующихся патологической инфильтрацией тканей клетками, происходящими из системы мононуклеарных фагоцитов. В последние годы активно изучаются молекулярно-биологические особенности гистиоцитозов. Так, было показано, что в большинстве случаев гистиоцитозов имеет место патологическая активация MAPK-сигнального пути, обусловленная соматическими мутациями в генах *BRAF*, *MAP2K1*, *NRAS*, *KRAS*. В ряде случаев встречается конститутивная активация PI3K/AKT/mTOR-сигнального пути или других рецепторных тирозинкиназ. Белок ERK является терминальной киназой MAPK-сигнального пути. Фосфорилирование ERK с образованием pERK свидетельствует об активации всего MAPK-каскада. Изучение сигнальных путей при гистиоцитозах открывает новые терапевтические возможности для применения таргетных препаратов — ингибиторов контрольных точек.

Цель работы. изучить частоту экспрессии pERK в биоптатах пораженных тканей больных с незлокачественными формами гистиоцитозов. Сопоставить наличие экспрессии pERK с нозологической формой гистиоцитоза и результатами таргетной терапии.

Материалы и методы. Для оценки экспрессии pERK проводили иммуногистохимическое окрашивание гистологических препаратов с применением антитела phospho-ERK1+ERK2 [SC58-01] производства Huabio. Все пациенты в качестве терапии получали ингибитор MEK-киназ — траметиниб, в дозе 1 мг/сутки. Эффективность лечения оценивали по снижению концентрации островоспалительных маркеров и сокращению размеров патологических очагов по данным лучевых методов исследований (КТ, МРТ).

Результаты и обсуждение. в исследование включили 10 больных с гистологически подтвержденным диагнозом гистиоцитоза: 6 больных с гистиоцитозом из клеток Лангерганса (ГКЛ), 2 — с болезнью Эрдгейма — Честера (БЭЧ), 1 — со смешанной формой (ГКЛ + БЭЧ) и 1 пациент — с болезнью Розаи — Дорфмана (RDD) (таблица).

У 3/10 (30%) больных в гене *BRAF* была выявлена мутация V600E. Экспрессия pERK клетками инфильтрата выявлена у 7 из 10 больных (70%), в том числе у 3 больных с доказанной мутацией *BRAF* V600E. Отсутствие экспрессии pERK в 3 случаях может объясняться преимущественным вовлечением в патогенез других сигнальных путей или преаналитическими особенностями (возможное нарушение антигенной сохранности архивного материала). Наличие pERK-позитивных клеток не имело связи с нозологической формой гистиоцитоза. Важно отметить, что траметиниб был эффективен у всех 10 больных, независимо от наличия или отсутствия экспрессии pERK.

Заключение. Исследование экспрессии pERK иммуногистохимическим методом позволяет выявить активацию MAPK-сигнального пути. Данный информативный иммуногистохимический маркер может использоваться для диагностики гистиоцитозов и выбора патогенетической терапии, в том числе при невозможности проведения полноценного молекулярно-генетического исследования. Феномен эффективности траметиниба в отсутствие экспрессии pERK требует дальнейшего изучения.

Таблица.

Пациент	Пол, возраст	Диагноз	Материал биоптата	Статус BRAF	Экспрессия pERK
1	Ж, 29	ГКЛ	Очаг нижней челюсти	mut V600E	+
2	Ж, 47	ГКЛ	Толстая кишка	mut V600E	+
3	Ж, 38	ГКЛ + БЭЧ	Кожа	wt	-
4	Ж, 60	ГКЛ	Синовиальная оболочка (плечо)	wt	+
5	Ж, 40	БЭЧ	Паранефральные образования	wt	-
6	Ж, 28	ГКЛ	Легкое	wt	-
7	Ж, 38	ГКЛ	Лимфоузел	wt	+
8	М, 44	БЭЧ	Паранефральные образования	mut V600E	+
9	М, 68	RDD	Кожа	wt	+
10	М, 58	ГКЛ	Очаг теменной кости	wt	+

Лемешко Ю. И.¹, Суцевский А. Б.², Дегтярева Е. В.², Метлицкая Е. С.²

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ФАКТОРА VIII У НОВОРОЖДЕННОГО В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет», ²УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минск

Введение. Система гемостаза у новорожденных представляет собой развивающийся процесс, который зависит от многих перинатальных факторов. В неонатальном периоде коагуляционные нарушения, как правило, имеют приобретенный характер. Однако встречаются и наследственные нарушения с необычными проявлениями, затрудняющими диагностику. Существуют лабораторные диагностические тесты, которые позволяют оценить различные звенья системы гемостаза. На сегодняшний день оптимальным считается применение глобальных тестов, которые дают интегральную оценку изменений в свертывающей системе крови.

Цель работы. Оценить информативность лабораторных тестов для диагностики коагуляционных нарушений при геморрагических проявлениях у новорожденного.

Материалы и методы. 21.11.2023 от 2 неосложненной беременности, 2 срочных родов через естественные родовые пути родился доношенный мальчик П. с массой тела 4020 г, длиной 57 см. Оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. Из анамнеза матери установлено: гибель брата в 2-месячном возрасте от черепно-мозговой травмы. После рождения была выполнена вакцинация против гепатита «В» и внутримышечное введение витамина К1 («Конакион»). В 1-е сутки жизни появилась отечность и гематома в области правого бедра, кровоточивость из мест инъекций, желудочное кровотечение. Данные клинические проявления были расценены как геморрагическая болезнь новорожденного, ранняя форма. В общем анализе крови: RBC $2,43 \times 10^{12}/л$, HGB 91 г/л, HCT 26,9%, PLT $264 \times 10^9/л$. По результатам гемостазиограммы коагуляционные нарушения выявлены не были (АЧТВ 20,8 сек, ПВ 13 сек,



Рис.

ПТИ 0,85; МНО 1,19; фибриноген 1,19 г/л). Результаты ТЭГ: низкая функциональность факторов свертывания (R 56,2 min), низкая функциональная активность тромбоцитов (МА 31,1 mm), низкая функциональная активность фибриногена (К 17,4 min). Учитывая клинические и лабораторные данные, выполнена коррекция геморрагического и анемического синдромов: трансфузия свежезамороженной плазмы, отмытых эритроцитов, антигеморрагического средства «Октаплекс», криопреципитата; внутривенное введение витамина К₁. Состояние ребенка было стабилизировано, геморрагический и анемический синдромы купированы. На 3-и сутки жизни отмечается увеличение размера гематомы с распространением выше паховой связки. По данным гемостазиограммы и ТЭГ отмечается гипокоагуляция (АЧТВ 108,8 сек, ПВ 12,4 сек, ПТИ 0,88; МНО 1,16; фибриноген 2,7 г/л; низкая

функциональность факторов свертывания R >10 min), которая корригировалась антигеморрагическим средством «Октаплекс». С целью уточнения причины геморрагического синдрома назначен дифференцированный анализ на концентрацию факторов свертывания, который выявил следовую активность фактора VIII. Проводилась заместительная терапия концентратом фактора VIII («Октанат»).

Результаты и обсуждение. Учитывая клинические и лабораторные данные, выставлен диагноз: Наследственный дефицит фактора VIII (Гемофилия А), тяжелая степень. Причиной геморрагического синдрома явилась следовая активность фактора VIII.

Заключение. Использование ТЭГ позволяет проводить интегрированную оценку гемостаза, что позволяет выбрать эффективную тактику оказания медицинской помощи новорожденному.

Леонов Е. А., Хамаганова Е. Г., Кузьминова Е. П., Абдрахимова А. Р., Хижинский С. П., Гапонова Т. В.

ВЫЯВЛЕНИЕ 46 НОВЫХ АЛЛЕЛЕЙ С ПОМОЩЬЮ СЕКВЕНИРОВАНИЯ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ У ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК РЕГИСТРА ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Среди всех человеческих генов, гены, кодирующие молекулы HLA, демонстрируют особенно высокий уровень полиморфизма. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является одним из этапов программного лечения многих злокачественных заболеваний системы крови и наследственных заболеваний. Важнейшим фактором, обуславливающим успех алло-ТГСК, остается совместимость больного и донора по HLA-генам. Обычно для регистров доноров ГСК используют методы, позволяющие получить результат на уровне низкого или высокого разрешения, при таком типировании есть вероятность не выявить новые аллели у доноров ГСК. Внедрение технологии секвенирования следующего поколения (NGS) позволяет получать типирование на уровне ультравысокого разрешения, а также определять полиморфизмы, приводящие к образованию у доноров ГСК новых аллелей, а, следовательно, избежать неожиданных несовпадений больного и донора по HLA-генам.

Цель работы. Оценить структуру разнообразия выявленных новых HLA-аллелей у доноров ГСК регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы. В период с августа 2019 года по май 2022 методом NGS было выполнено HLA-типирование 7069 доноров ГСК регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. У всех доноров было получено добровольное информированное согласие. Выделение геномной ДНК из образца периферической крови донора производили с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit и автоматизированной системы выделения ДНК QIAcube (Qiagen, ФРГ). HLA типирование проводили методом NGS с использованием набора AllType NGS Amplification Kits (One Lambda, США). Анализ полученных в результате секвенирования последовательностей HLA-генов проводили при помощи компьютерной программы TypeStream Visual Software (TSV) (One Lambda, США).

Результаты и обсуждение. В результате у доноров ГСК было выявлено 46 новых аллелей с различными вариантами полиморфизмов. Характеристика выявленных полиморфизмов представлена в таблице. 19 аллелям из 46 выявленных официально были

присвоены новые имена согласно комитету ВОЗ по HLA номенклатуре (A*02:01:01:208; A*02:957; A*03:445; A*24:521; A*26:01:01:53; A*26:01:64; A*66:44; A*68:288; B*13:152; B*18:01:01:74; B*35:01:70; C*06:02:01:93; C*07:02:01:161; C*07:1012; C*12:03:67; C*12:364; DQA1*05:51; DQB1*06:03:44; DRB1*01:141). Остальные аллели — в процессе рассмотрения заявок на новое имя.

Заключение. Внедрение в практику секвенирования следующего поколения позволяет получить полные последовательности генов HLA и без затруднений выявлять у доноров регистра новые аллели, что снижает вероятность неожиданных несовпадений больного и донора по HLA-генам. В зависимости от варианта полиморфизма, доноры с новыми, а, следовательно, редкими аллелями, могут быть учтены при подборе неродственного донора при проведении у больного алло-ТГСК.

Таблица

Характеристика выявленных полиморфизмов	Абсолютное число	% от числа выявленных полиморфизмов
Замены в ключевых экзонах	9	19,57
• Синонимичные замены	4	8,70
• Несинонимичные замены	5	10,87
Замены в неключевых экзонах	18	39,13
• Синонимичные замены	5	10,87
• Несинонимичные замены	13	28,26
Замены в интронах и UTR — областях	20	43,48
Аллели I класса	27	58,70
• ген A	10	21,74
• ген B	6	13,04
• ген C	11	23,91
Аллели II класса	19	41,30
• ген DRB1	5	10,87
• ген DQB1	6	13,04
• ген DQA1	3	6,52
• ген DPB1	4	8,70
• ген DPA1	1	2,17

Лепехина М. А., Хамаганова Е. Г., Кузьминова Е. П., Леонов Е. А., Абдрахимова А. Р., Хижинский С. П., Урыбин И. Ю.

НУЛЕВЫЕ HLA-АЛЛЕЛИ У НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК БАЗЫ ДАННЫХ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является в настоящее время неотъемлемой частью программной терапии различных заболеваний системы крови. Подбор HLA-совместимых донора и реципиента имеет решающее значение для результатов аллогенных ТГСК. Нулевые аллели HLA характеризуются отсутствием серологически детектируемого продукта. Они могут быть ошибочно диагностированы как нормально экспрессируемые варианты. Неправильная детекция нулевого HLA-аллеля при алло-ТГСК ведет к несоответствию донора и реципиента по HLA, которое будет

стимулировать аллогенные Т-клетки и запускать реакцию «трансплантат против хозяина» или, учитывая распространенность в настоящее время режимов кондиционирования пониженной интенсивности, «хозяин против трансплантата». Для некоторых нулевых HLA-аллелей возможна трансляция в усеченную полипептидную цепь, которая может действовать как минорный антиген гистосовместимости. HLA-типирование с высоким разрешением подразумевает исключение нулевых HLA-аллелей вне зависимости от места локации полиморфизма, вызвавшего появление нулевого аллеля.

Цель работы. Цель исследования — определить частоту встречаемости нулевых аллелей HLA-генов класса I: -A, -B, -C, и класса II: -DRB1, -DRB3, -DRB4, -DRB5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1 у доноров базы данных ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы. В исследование включены 9736 доноров гемопоэтических стволовых клеток базы данных ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, типированных методом секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing — NGS) на платформе MiSeq (Illumina, USA) в соответствии с рекомендациями производителей наборов для HLA-типирования (One Lambda, USA; CareDx, USA; GenDx, the Netherlands; Парсек, РФ). Частоты HLA-аллелей определялись с помощью алгоритма максимизации ожидания и программного обеспечения Arlequin 3.5.2.2.

Результаты и обсуждение. Среди аллелей класса I выявлены нулевые аллели: HLA-A*01:16N (инсерция в экзоне 3, сдвиг рамки считывания, образование стоп-кодона), HLA-B*51:11N (инсерция в экзоне 4, сдвиг рамки считывания, образование стоп-кодона) и HLA-B*57:79N

(делеция в экзоне 4, сдвиг рамки считывания, образование стоп-кодона). Каждый из этих аллелей определен 1 раз. Среди аллелей класса II выявлены нулевые аллели: HLA-DRB4*01:03:01:02N (мутация в месте сплайсинга перед экзоном 2, приводящая к делеции 17 пар нуклеотидов, сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона), определен 552 раза (у 3,8% гаплотипов); HLA-DRB5*01:10N (делеция в экзоне 2, сдвиг рамки считывания, образование стоп-кодона), определен 3 раза; HLA-DRB3*02:80:01N (нонсенс-мутация в экзоне 2), определен 1 раз; DRB5*01:27N (делеция в экзоне 2, сдвиг рамки считывания, образование стоп-кодона), определен 1 раз.

Заключение. Установлены существующие варианты и частота встречаемости нулевых аллелей HLA-генов класса I: -A, -B, -C, и класса II: -DRB1, -DRB3, -DRB4, -DRB5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1, наличие которых необходимо учитывать для оптимального подбора пары донор-реципиент с целью минимизации вероятности развития реакций «трансплантат против хозяина» и «хозяин против трансплантата».

Лепков С. В.¹, Тумян Г. С.², Коломийцев О. А.², Лунина С. Ю.², Семенова А. А.², Тупицина Д. Н.², Захаров О. Д.³, Чернова Н. Г.³, Макунина Э. А.³, Гаврилина Н. С.⁴, Борисовская С. В.⁵, Купрышина Н. А.², Мануйлова О. О.⁶, Савкина К. В.⁶, Лазарев В. А.⁷, Иващенко Р. А.⁸, Погодина Е. П.⁶, Лепкова Н. В.⁹, Жила Е. С.¹⁰, Эттингер О. А.⁷, Никитин И. Г.⁷

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (ПППД) У БОЛЬНЫХ С ГЕПАТИТОМ С, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИНДОЛЕНТНЫМИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ ВГС+иНХЛ

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. академика Г.И. Сторожакова, ²НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ³ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», ⁴ГКБ им. В.М. Буянова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. акад. Г.И. Сторожакова, ⁵ГКБ им. В.М. Буянова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. акад. Г.И. Сторожакова, ⁶ГКБ им. В.М. Буянова, ⁷НИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. академика Г.И. Сторожакова, ⁸ГКБ им. В.М. Буянова, ⁹НИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра онкологии и лучевой терапии, ¹⁰РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Введение. Крупномасштабные эпидемиологические исследования, включающие 48 систематических обзоров и более 5000 пациентов ($n=5542$), выявили среднюю частоту инфицирования вирусом гепатита С (ВГС), равную 13%, причем было показано, что распространенность ВГС была намного выше у пациентов с В-неходжкинскими лимфомами (В-НХЛ) в сравнении с здоровой популяцией: 17% против 1,5% [W. Zhang, 2023]. Чаше всего отмечается ассоциация ВГС с индолентными лимфомами (ВГС+иНХЛ), ПППД создало возможность быстрой эрадикации ВГС. Однако, противоопухолевый эффект и продолжительность ПППД при ВГС+иНХЛ остается предметом дискуссий и обсуждения.

Цель работы. Оценить противовирусную и противоопухолевую эффективность ПППД в самостоятельном режиме или в комбинации с интерфероном (ИНФ) у первичных б-х ВГС+иНХЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 38 б-х с ВГС+иНХЛ, получавших в 2016–2023 гг. терапию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ГКБ им. В.М. Буянова, ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра ГТ им. Г.И. Сторожакова. Медиана возраста 52 года (31–83 лет), соотношение мужчин/женщин равное (51%/49%), большинство имели распространенные III–IV стадии (91%), В-симптомы были у 18 (46%) б-х. Экстранодальные поражения были у 88%, чаще всего вовлекалась селезенка 92%, печень 62%, костный мозг 89%. Из 35 б-х с поражением селезенки у 22 размер органа превышал 20 см. Цирроз печени диагностирован у 14 (37%) п-ов, причем у 10 из них выявляется и опухолевое поражение печени. По лабораторным показателям

выявлено снижение уровня тромбоцитов 30 (80%), гемоглобина 28 (74%), повышение уровня трансаминаз: АЛТ 80%, АСТ 76%, ГГТП и/или ШФ 52%, ЛДГ выше нормы было у 80% б-х, снижение уровня альбумина у 39%. ВГС РНК в дебюте у б-х колебалась от $1,2 \times 10^5$ до 1×10^6 копий/мл (медиана $3,6 \times 10^5$). Генотип 1 был у 50%. В качестве первой линии терапии больным назначались софосбувир-содержащие схемы. ПППД проводилась в среднем около 6 мес (от 4 до 8 мес.). В случае отсутствия полного противоопухолевого (ПР) эффекта к ПППД добавлялся ИНФ на 12–24 мес.

Результаты и обсуждение. Полная элиминация вируса была получена у 37 из 38 больных, однако ПР при использовании ПППД был достигнут только у 14 (37%) б-х. Ни у одного пациента с циррозом печени и со спленомегалией получить ремиссию не удалось. После недостаточно эффективного применения ПППД 24 б-м была назначена терапия ИНФ. Это позволило получить дополнительно ремиссию еще у 17 пациентов с исходной спленомегалией, 9 из них имели доказанный цирроз печени. Таким образом, при медиане наблюдения 42 мес, 4-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) у б-х на ПППД составила 70%, в случае комбинированного лечения (ПППД+ИНФ) — 82%, 4-л общая выживаемость в группе в целом была 79%.

Заключение. Противовирусное лечение является предпочтительной опцией первой линии терапии б-х с ВГС+иНХЛ. Из-за безопасности, скорости получения полного вирусологического ответа лечение следует начинать с ПППД. При отсутствии стойкого противоопухолевого эффекта, особенно при наличии значимой спленомегалии, эффективным является добавление к ПППД ИНФ на 12–24 мес.

Ликольд Е. Б.¹, Бидерман Б. В.¹, Пискунова И. С.¹, Смирнова С. Ю.¹, Дмитриева Е. А.², Бялик Т. Е.³, Никитин Е. А.², Сударики А. Б.¹

МУТАЦИИ *PLCG2* У ХЛЛ БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ИНГИБИТОРАМ ВТК

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», ³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

Введение. Ген *PLCG2* кодирует фосфолипазу Cg2 (*PLCg2*) — цитоплазматический фермент, который является важным звеном в передаче сигналов от В-клеточного рецептора. Основная функция *PLCg2* заключается в гидролизе фосфатидилинозитола на два вторичных медиатора, необходимых для клеточной пролиферации и эндоцитоза. Генетические нарушения, затрагивающие регуляторный домен *PLCg2*, приводят к усилению активности фермента и увеличению концентрации свободного кальция в клетке, что влечет за собой нарушение межклеточного сигналинга. Прогрессия заболевания

у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), получающих ингибиторы ВТК (ВТКи), часто связана с мутациями в генах тирозинкиназы Брутона (*ВТК*) и фосфолипазы Cg2 (*PLCG2*), приобретенными в процессе лечения. В то время как мутации в гене ВТК описаны достаточно подробно, данные о встречаемости мутаций гена *PLCG2* у российских больных с прогрессией ХЛЛ весьма ограничены.

Цель работы. Определить частоту встречаемости и аллельную нагрузку мутаций в гене *PLCG2* у российских больных ХЛЛ с устойчивостью к ковалентным ингибиторам ВТК.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы ДНК 60 больных с рецидивом ХЛЛ на терапии ВТК: 36 мужчин и 24 женщины. 57 больных получали ибрутиниб и 3 — акалабрутиниб. Всем больным был выполнен поиск мутаций в генах *PLCG2* (19, 20, 24 экзоны) и *ВТК* (11, 15, 16 экзоны) методом ВПС на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, USA) и рассчитаны частоты аллельных вариантов (VAF).

Результаты и обсуждение. Мутации в гене *ВТК* были выявлены у 38 больных, у 9 из них — 2–4 мутации одновременно. Мутации в гене *PLCG2* в нашей выборке были обнаружены всего у двух больных — в обоих случаях с низкой аллельной нагрузкой и одновременно с мутациями в 15 экзоне гена *ВТК*. У 1 больного были детектированы два нарушения: p.L845F:c.2535A>C, VAF 3,4% в гене *PLCG2*, а также мутация p.C481S:c.1442G>C, VAF 25% в гене *ВТК*. У второго больного были обнаружены одновременно четыре мутации: p.L845F:c.2535A>C в гене *PLCG2*, VAF 1,6% и три мутации в гене *ВТК* — p.C481S:c.1442G>C, VAF 30%; c.1442G>T, VAF 8% и c.1442G>A, VAF 2%.

Заключение. Согласно литературным данным, мутации в гене *PLCG2* у больных с устойчивостью к ВТК встречаются значительно реже, чем в гене *ВТК*: в 3–10% случаев как единственное событие и в 10–20% одновременно с мутациями *ВТК*, при этом в большинстве случаев аллельная нагрузка альтернативных вариантов *ВТК* значительно выше, чем *PLCG2*. Наши результаты, впервые полученные на российской выборке больных, частично подтверждают эти данные. Механизм устойчивости к терапии у больных с прогрессией ХЛЛ, связанный с мутациями в гене *ВТК*, широко описан в литературе, а вклад мутаций *PLCG2* в прогрессию ХЛЛ остается менее понятным. Возможно, в части случаев возникновения устойчивости к ВТК, нарушения в гене *PLCG2* являются вторичными событиями по отношению к мутациям в гене *ВТК* и/или результатом клональной эволюции опухоли. Однако размер нашей выборки недостаточен для уверенных выводов. Кроме того, по нашим и литературным данным у ~30% больных с устойчивостью к ВТК мутации в генах *ВТК* и *PLCG2* отсутствуют, поэтому требуются исследования альтернативных путей развития резистентности и дальнейшей прогрессии ХЛЛ при лечении ВТК.

Лозовая М. В., Гармаева Т. Ц., Дрозд Н. Н., Менделеева Л. П.

НЕКОТОРЫЕ ЗНАЧИМЫЕ АСПЕКТЫ РЕЗУЛЬТАТОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (РИД) ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ (НИР) В НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. При выполнении государственного задания научно-исследовательской деятельности: тематических разделов НИР, клинических исследований, договоров, грантов — основными результатами научной деятельности (РНД) являются разные виды РИД, напрямую влияющие на достижение целевых показателей, одобренных Минздравом России.

Цель работы. Повышение эффективности НИР с количественной и качественной оценкой РИД, выявление и своевременная правовая охрана РИД: продукта, способа, устройства и внешнего вида изделия, программы для ЭВМ (прЭВМ), базы данных (БД).

Материалы и методы. При патентно-информационных исследованиях довольно часто выявляли публикации о сущности разработанного РИД. Данное раскрытие в итоге порождает новизну разработки и лишает возможности получения правовой охраны. При проведении НИР и планировании РИД необходим эффективный инструмент выявления и контроля РНД. В качестве информационной платформы может быть использован модуль локальной информационно-аналитической системы учета и мониторинга РНД с четкой систематизацией «маршрута» РИД.

Результаты и обсуждение. Этап НИР при выборе темы, выполнении разделов является особо важным этапом жизненного цикла нового объекта, где возможно создание значимых и приоритетных РИД. На последующих этапах происходит накопление, обработка данных о параметрах, режимах, интервалах, результативности разработки, их анализ. Одним из критериев охраноспособности изобретения (ИЗ), полезной модели (ПМ) и промышленного образца (ПО)

является новизна разработки, поэтому этап НИР является наиболее ответственным периодом для сохранения информации о РИД. Перед обнародованием результатов НИР, которые могут быть зарегистрированы в качестве ИЗ, ПМ или ПО, важно избежать раннего раскрытия сведений, которые могут в дальнейшем препятствовать получению патента. Своевременная оценка охраноспособности РИД специалистом по интеллектуальной собственности позволит совместно с автором выстроить план комплексной защиты, разумной достаточности, сроков размещения сведений о РИД в открытом доступе. Однако, если по каким-либо объективным причинам представление для аудиторки состоялось, существует «авторская льгота» — 6 месяцев с момента обнародования сведений о РИД на выставке, в сети Интернет, в периодическом издании, в течение которых сохраняется возможность подать заявку на патент.

Заключение. Принимая решение о публикации данных о РИД, важно соотнести: потенциальную выгоду от раннего распространения в научной среде информации о новой разработке с репутационной целью; внесение вклада в результативность деятельности учреждения, практическую реализацию, возможный коммерческий потенциал в будущем при наличии патента. Эти аспекты дополняют и повышают научную значимость, приоритет научно-исследовательской деятельности, всестороннюю защиту интересов учреждения. При этом патенты на ИЗ, ПМ, ПО, свидетельства на прЭВМ, БД приравнены к публикациям в рецензируемых изданиях, в которых излагаются основные научные результаты.

Лужнова Н. Н.¹, Хороших О. В.¹, Киселёва Н. В.¹, Белохвостикова Т. С.², Капорская Т. С.¹, Корякина Л. Б.¹

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ ПО ДАННЫМ ГБУЗ ИОКБ

¹ГБУЗ «Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница», ²ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — это редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений. ПНГ-клон — клетки-потомки стволовой кроветворной клетки с мутацией гена фосфатидилинозитол гликана класса А (PIG-A), в результате которой нарушается экспрессия мембранных белков, защищающих клетки от разрушения системой компонента и приводящая к хроническому внутрисосудистому гемолизу. Стандартом диагностики ПНГ у пациентов с клинической и лабораторной картиной внутрисосудистого гемолиза является определение GPI-связанных гликопротеинов на поверхности эритроцитов (CD59),

нейтрофилов (CD24/FLAER), моноцитов (CD14 FLAER) методом проточной цитометрии в соответствии с рекомендациями международного общества клинической цитометрии (ICCS) 2018 г.

Цель работы. Оценить эффективность метода проточной цитометрии в диагностике ПНГ.

Материалы и методы. Проточная цитометрия позволяет выявить процент клеток с дефицитом или полным отсутствием GPI-связанных гликопротеинов (GPI-AP). Выделяют 3 типа эритроцитов: эритроциты с нормальной экспрессией GPI-AP (I типа), эритроциты с частичным дефицитом GPI-AP (II типа), эритроциты с полным отсутствием GPI-AP (III типа). Ответ дается лабораторией в виде процентного содержания того или иного типа клеток в периферической крови.

ПНГ-клон оценивается по нескольким клеточным линиям (эритроциты, нейтрофилы, моноциты). Определение GPI-дефицитных нейтрофилов и моноцитов является более точным тестом для оценки истинного размера ПНГ-клона. Высокочувствительная проточная цитометрия позволяет выявлять ПНГ — клон размером 0,01% и более. За период внедрения стандарта обследования с 2017 г. по 2023 г. в ГБУЗ ИОКБ проведено 335 цитометрических исследований. Исследования проведены на аппарате FACS Canto с использованием моноклональных антител: CD235a, CD45, CD15, CD64, FLAER, CD59, CD14, CD24.

Результаты и обсуждение. Из 335 цитометрических исследований в 52 случаях получен положительный результат. В последующем

исследование повторно выполнялось 40 пациентам. До 18 лет обследовано 12 пациентов. По полу и возрасту пациенты распределились следующим образом: 55,7% составили женщины с медианой возраста 34 года (от 18 до 70 лет) и 44,3% — мужчины с медианой возраста 39 лет (от 19 до 71 лет). Наличие положительного результата выявлено у 52 пациентов (17,6%). Значимый ПНГ клон выявлен у 31 пациента (10,5%), у 21 пациента обнаружен минорный клон.

Заключение. Метод проточной цитометрии является золотым стандартом диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии, его внедрение в рутинную клиническую практику позволяет своевременно установить диагноз и начать патогенетическую антикомплементарную терапию, что улучшает прогноз и качество жизни больных ПНГ.

Лучкина В. К., Братухина М. М., Алешина О. А., Волков Н. В., Васильева А. Н., Ахмерзаева З. Х., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Яцык Г. А., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

СЛУЧАЙ ОБРАТИМОЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИЛТЕРИТИНИБА У БОЛЬНОГО С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ С МУТАЦИЕЙ *FLT3-ITD*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Применение ингибитора FLT3-киназы — гилтеритиниба — в терапии рефрактерных/рецидивирующих форм острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), протекающего с мутацией в гене FLT3, позволяет повысить эффективность проводимой терапии. Крайне редкое токсическое осложнение терапии гилтеритинибом — задняя обратимая лейкоэнцефалопатия.

Цель работы. Описание клинического случая задней обратимой лейкоэнцефалопатии на фоне терапии гилтеритинибом в сочетании с различными противоопухолевыми препаратами.

Материалы и методы. Наблюдался больной 41 г., с дебютом ОМЛ, протекающего с мутацией *FLT3-ITD* (аллельное соотношение 0,65), гиперлейкоцитозом, нейрорлейкемией, промежуточный риск по «ELN 2022». МРТ головного мозга до лечения: выявлены единичные сосудистые очаги до 3 мм в лобных долях, расширение периваскулярных пространств Вирхова — Робина. Проведен курс химиотерапии по программе «7+3» с включением мидостаурина на 8–21 дни. Ликвор санирован после второй спинномозговой пункции. После курса ремиссия не достигнута: в миелограмме — 47% бластных клеток, в ликворе — цитоз 1 кл/мкл, 1 бласт по цитологии, 3,8% при ИФТ. Учитывая агранулоцитоз 31 день, перенесенные инфекционные осложнения (тяжелый энтероколит, инфекция перианальной области), начата терапия «Aza+Ven» (азациитидин 75 мг/м²; 1–7 дни, венетоклак 400 мг/сут; 1–28 дни) в комбинации с гилтеритинибом (120 мг/сут), продолжены спинномозговые пункции, ликвор санирован.

Результаты и обсуждение. На 16 день курс прерван в связи с развитием *E. coli* сепсиса и общемозговой симптоматики (головная боль,

тремор кистей и нижней челюсти). В ликворе — цитоз 4,5 кл/мкл, инфекционный агент не обнаружен. По данным МРТ выявлен субдуральный выпот в лобно-теменных областях головного мозга 6 мм, появление в височных долях полушарий головного мозга очагов без накопления парамагнетика 15×40 и 14×35 мм, в области гиппокампов 17×19 и 18×17 мм, усиление сигнала от твердой мозговой оболочки (рис. 1). После отмены гилтеритиниба выраженность головных болей уменьшилась, регрессировал тремор. После курса констатирована МОБ-негативная ремиссия ОМЛ, нейрорлейкемии нет. Учитывая вероятную нейротоксичность, выполнена смена ингибитора на мидостаурин в сочетании с курсами «Aza+Ven». МРТ через 3 месяца — уменьшение субдурального выпота до 3 мм, уменьшение очагов в височных долях до 6 мм и регресс в гиппокампе. Сохранился незначительный мелкоразмашистый тремор кистей. На фоне 4 курса «Aza+Ven+мидостаурин» верифицирован развернутый ранний рецидив ОМЛ — терапия отменена, начат прием гилтеритиниба 120 мг/сут. МРТ головного мозга через 7 дней — появление прежних очагов до 17 мм (рис. 2), вероятно, ассоциированных с терапией гилтеритинибом, доза снижена до 40–80 мг/сут. Проведен курс терапии децитабином 20 мг/м² 1–5 дни, венетоклак 400 мг/сут 1–7 дни. Терапия гилтеритинибом продолжена в постоянном режиме с коррекцией дозы. Достигнута МОБ-позитивная ремиссия ОМЛ без восстановления показателей крови, неврологической симптоматики нет.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует развитие задней обратимой лейкоэнцефалопатии на фоне применения гилтеритиниба и контроля МРТ головного мозга с коррекцией доз.

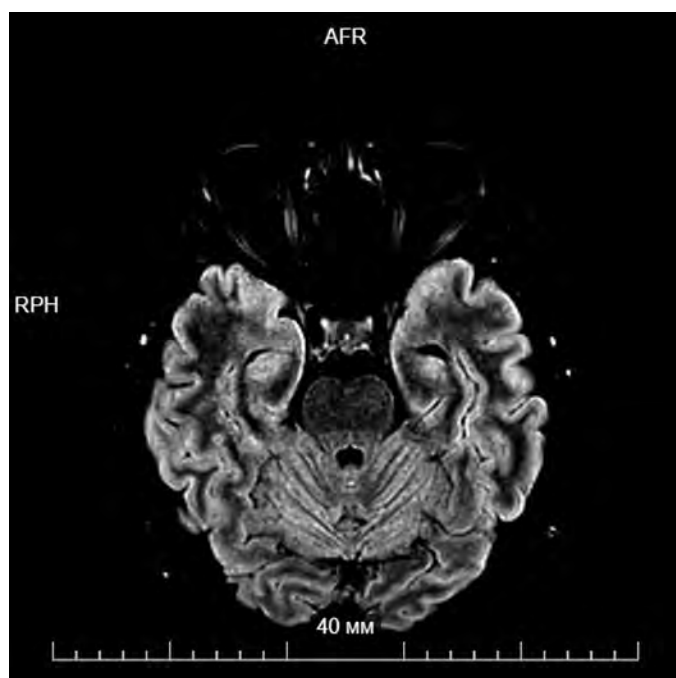


Рис. 1

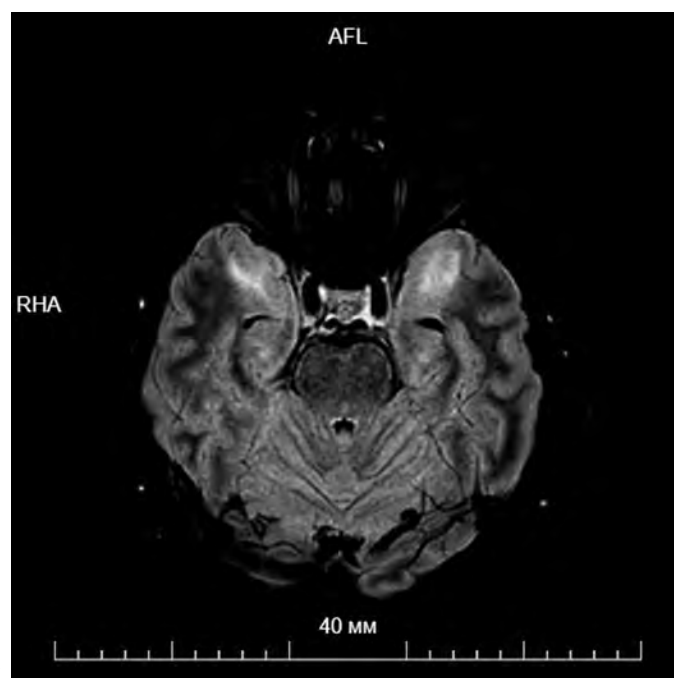


Рис. 2

Лыскова В. А., Капорская Т. С., Кузема Е. С., Лужнова Н. Н., Ребриков А. Н., Малюшкина Е. С., Петрова Л. М., Романова Е. В.,
Кустанович М. А., Грекина М. И., Шнайдер А. А., Данилова Е. А., Токарева Н. П.

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ В ДЕБЮТЕ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ГБУЗ «Ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — клональное опухолевое заболевание кроветворной ткани, связанное с мутацией клетки-предшественницы гемопоэза, следствием которой становятся блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток. По данным разных авторов, внекостномозговые локализации при ОМЛ встречаются в 3–8% случаев. В мировой литературе описаны случаи центрального несахарного диабета при ОМЛ с определенными цитогенетическими aberrациями. У пациентов с инверсией 3 хромосомы и моносомией 7 хромосомы частота встречаемости данного осложнения значимо выше. Существует теория, что моносомия 7 хромосомы может привести к аномальной экспрессии гена миграции нейтрофилов, что в свою очередь способствует хемотаксису нейтрофилов, инфильтрации задней доли гипофиза и развитию центрального несахарного диабета.

Цель работы. Проанализировать редкий клинический случай.

Материалы и методы. Была проанализирована история болезни пациентки М. (19 лет) с диагнозом: острый миелоидный лейкоз с inv(3) (реаранжировкой MECOM), ассоциированный с моносомией 7 хромосомы (WHO 2022). De novo от 09.03.2023. 45, XX, inv(3) (q21q26),-7. Гиперэкспрессия EVII, WTI, BAALC.

Результаты и обсуждение. Пациентка поступила в гематологическое отделение с жалобами на общую слабость, сухость во рту, жажду, повышение Т тела до 37,5 °С. На основании данных гемограммы (L 2×10⁹/л, бласты 2%, Нб 84 г/л.), миелограммы (48,6% бластов), ИФТ

(CD34+HLA-DR⁺-CD7⁺CD117⁺CD13⁺CD71⁺CD38⁻-MPO⁻-CD45⁺) установлен диагноз острого миелоидного лейкоза. По результатам стандартного кариотипирования и молекулярного исследования костного мозга пациентка отнесена к неблагоприятной группе риска (ELN 2022). Осмотрена эндокринологом, заподозрен центральный несахарный диабет, вторичный по отношению к ОМЛ. Иницирована терапия десмопрессином с эффектом в виде разрешения полиурии, полидипсии. В качестве режима индукции ремиссии проведен курс ХТ «7+3Daupob0». При обследовании пациентки в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» констатировано первично-рефрактерное течение ОМЛ. В качестве блока реиндукции ремиссии проведена терапия: 5-AZA+Ven+ATRA+Len, достигнута костномозговая ремиссия. Ввиду отсутствия полностью совместимых неродственных доноров в Российском регистре пациентке была выполнена аллогенная родственная гапло-ТГСК с миелоаблативным режимом кондиционирования FluBu8. На день +23 констатировано неприжизнение донорского костного мозга и отсутствие ремиссии ОМЛ, что отражает абсолютно рефрактерное течение заболевания.

Заключение. За 50-летнюю историю существования нашего отделения это первый случай центрального несахарного диабета на фоне гемобластоза. Первичные проявления ОМЛ характеризуются клиническим полиморфизмом, что требует особого внимания при анализе анамнестических и клинических данных, которые могут свидетельствовать о наличии экстрамедуллярного поражения.

Маджяра О. П., Черных Ю. Б., Митина Т. А.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ Фолликулярной лимфомы в МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) является распространенным лимфопролиферативным заболеванием, занимая второе место по встречаемости среди лимфом. Терапевтические опции для лечения ФЛ включают курсы иммунохимиотерапии с включением анти-CD20 моноклональных антител. Заболевание, как правило, характеризуется благоприятным прогнозом и хорошим ответом на лечение, однако рецидивные/рефрактерные формы ФЛ остаются значимой клинической проблемой.

Таблица 1. Характеристики заболевания

Цитотип	n (%)
1–2	48 (63,2)
3	14 (18,4)
НД	14 (18,4)
Стадия	n (%)
I	6 (7,9)
II	11 (14,5)
III	45 (59,2)
IV	14 (18,4)
bulky	5 (6,6)

Таблица 2. Схемы лечения ФЛ 1-й линии

Схема лечения	n	%
RCHOP	48	64,9
RB	9	12,2
RCOP	5	6,8
CHOP	4	5,4
R-mono	4	5,4
R-mono+ЛТ	1	1,4
RB+ЛТ	1	1,4
RFC	1	1,4
CV	1	1,4

RCHOP — ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; RB — ритуксимаб, бендамустин; RCOP — ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон; CHOP — циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; R-mono — монотерапия ритуксимабом; ЛТ — лучевая терапия; RFC — ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид; CV — циклофосфамид, винкристин.

Цель работы. Изучить подходы к лечению пациентов с фолликулярной лимфомой в Московской области.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 95 амбулаторных карт пациентов с диагнозом «Фолликулярная лимфома», обратившихся в КДЦ МОНИКИ в период с 01.06.2021 по 01.06.2023. В исследование были включены пациенты с периодом наблюдения более 6 месяцев. Диагноз ФЛ и ответ на терапию оценивались согласно общепринятым критериям. В анализе использовались методы описательной статистики.

Результаты и обсуждение. В анализ включено 76 пациентов, мужчины — 23 (30,3%), медиана возраста 55 лет. Медиана наблюдения составила 40 месяцев. Характеристики заболевания отражены в таблице 1. У 77,6% пациентов заболевание диагностировано в III–IV стадиях. Экстранодальные очаги включали костный мозг, мягкие ткани, легкое, кожу, двенадцатиперстную кишку, конъюнктиву.

Таблица 3. Терапия ФЛ 2-й линии

Схемы	n
RB	9
RCHOP	3
RBAC	2
RDHAP	2
RICE	1
RCOEP	1
RFC	1
R-mono	1
G-mono	1
G-Len	1
FC	1
CV	1

RB — ритуксимаб, бендамустин; RCHOP — ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; RBAC — ритуксимаб, бендамустин, цитарабин; RDHAP — ритуксимаб, дексаметазон, цисплатин, цитарабин; RICE — ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид; RCOEP — ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, этопозид, преднизолон; RFC — ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид; R-mono — монотерапия ритуксимабом; G-mono — монотерапия обинтузумабом; G-Len — обинтузумаб, леналидомид; FC — флударабин, циклофосфамид; CV — циклофосфамид, винкристин.

Трансформация в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДБКЛ) отмечена у 2 пациентов (через 3 и 126 мес). Наблюдение рекомендовано 4 пациентам (5,3%). У 2 пациентов через 5 и 12 месяцев начата терапия, у 1 — зафиксирована трансформация в ДБКЛ, у 1 — продолжено наблюдение. Большинству пациентов (94,7%) в 1 линии проводилась медикаментозная терапия. Схемы лечения 1 линии отображены в таблице 2. Частота общего ответа на терапию 1-й линии составила 87,8%. Поддерживающая терапия ритуксимабом проводилась у 56 пациентов (86,1%). Среди 18 пациентов с частичным ответом 7 больных достигли полного ответа в течение периода поддерживающей терапии и наблюдения после нее. Рецидив заболевания верифицирован у 16 пациентов (24,6%). Медиана длительности 1-й ремиссии составила 21,5 мес. Рефрактерность к 1 линии терапии отмечена у 9 пациентов. Схемы лечения 2-й линии включали курсы высокодозной терапии, обинутизумаб-содержащие курсы (таблица 3).

Ответ на терапию 2-й линии отмечен у 16 пациентов. Терапия 3-й и более линий проводилась 9 пациентам, у 6 из них отмечалась первичная рефрактерность заболевания или ранний рецидив. В качестве терапевтических опций применялись RCHOP-подобные курсы, бендамустин-содержащие курсы, терапия обинутизумабом, метрoномная терапия, дувелисиб. Полученные результаты сопоставимы с результатами российских и зарубежных центров. У большинства пациентов зафиксирован ответ на 1-ю линию терапии, однако в 30% случаев отмечен рецидив или первичная рефрактерность. В 10% случаев требовалось проведение терапии третьей/четвертой линией.

Закключение. Подходы к лечению пациентов с ФЛ соответствовали клиническим рекомендациям. Лечение рефрактерной и рецидивирующей ФЛ в настоящее время остается актуальным вопросом. Разработка новых агентов в терапии ФЛ является перспективным направлением современной гематологии.

Макеева Л. М., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г.

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ *BCR::ABL*-ТИРОЗИНКИНАЗЫ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ

Введение. Внедрение в клиническую практику принципиально новых подходов к лечению хронического миелолейкоза (ХМЛ) позволило достичь длительной безрецидивной ремиссии у этих больных и увеличить продолжительность их жизни. Основой терапии ХМЛ в настоящее время являются препараты из группы ингибиторов *BCR::ABL*-тирозинкиназы. Для преодоления резистентности к иматинибу при лечении ХМЛ созданы ингибиторы *BCR::ABL*-тирозинкиназы II поколения такие, как дазатиниб и нилотиниб. По мере применения данных препаратов стали появляться сообщения о развитии офф-таргетных эффектов. Одними из наиболее значимых побочных явлений на фоне терапии ингибиторами *BCR::ABL*-тирозинкиназы являются проявления кардиотоксичности.

Цель работы. Исследовать влияние ингибиторов *BCR::ABL*-тирозинкиназы на липидный обмен, поскольку повышение показателей общего холестерина (ОХ) и липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) является ключевым предиктором развития сердечно-сосудистых событий.

Материалы и методы. Нами было проведено исследование уровней ОХ и ХС-ЛПНП в сыворотке крови у 113 пациентов, получающих лечение ингибиторами *BCR::ABL*-тирозинкиназы I и II поколения. Исследование липидного профиля проводилось на разных сроках приема терапии — от 2 недель до 156 месяцев.

Результаты и обсуждение. При анализе уровня ОХ в сыворотке крови нами выявлены статистически значимые различия в зависимости от принимаемого препарата из группы ингибиторов *BCR::ABL*-тирозинкиназы и времени его приема. Так, у пациентов, получающих нилотиниб, наблюдался статистически значимо больший уровень

ОХ, чем на дазатинибе и иматинибе, уже на ранних сроках лечения (до 12 мес) — 6,2 (5,6–6,7) ммоль/л ($n=13$, $p=0,0002$). Причем указанные уровни ОХ также превышают и нормальные значения. По мере увеличения сроков терапии нилотинибом выявлено не только увеличение значимости статистических различий данного показателя, но продолжающийся рост уровня верхней границы интерквартильного размаха: с 6,7 ммоль/л на сроках терапии менее 12 мес до 6,95 ммоль/л на сроках терапии 38–156 мес. У пациентов, получающих иматиниб или дазатиниб, аналогичных изменений липидного профиля выявлено не было. Статистическая достоверность более высоких уровней ОХ у пациентов с ХМЛ, получающих лечение нилотинибом, сохранялась и на более поздних сроках терапии. При анализе уровней ОХ на различных сроках терапии иматинибом, напротив, отмечена положительная уменьшения не только медиан, но и верхней границы интерквартильного размаха, однако данные изменения не имеют статистической значимости. При анализе уровня ХС-ЛПНП отмечается его повышение, также начиная уже с ранних сроков терапии нилотинибом. Однако статистическая значимость больших концентраций ХС-ЛПНП при приеме нилотиниба достигается на сроках терапии более 38 мес, достигая значения 6,2 (5,6–6,95) ммоль/л ($n=15$, $p=0,009$).

Закключение. Таким образом, одним из возможных нежелательных эффектов ингибиторов *BCR::ABL*-тирозинкиназы, применяемых при лечении ХМЛ, является развитие гиперхолестеринемии и дислипидемии — значимых предикторов развития сердечно-сосудистых событий. Наибольший вклад в развитие данных состояний вносит применение ингибитора *BCR::ABL*-тирозинкиназы II поколения — нилотиниба.

Малолеткина Е. С., Лазарева О. В., Паровичникова Е. Н., Кохно А. В.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ТРЕПАНОБИОПСИИ КОСТНОГО МОЗГА ВРАЧАМИ-ГЕМАТОЛОГАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трепанобиопсия костного мозга (ТБКМ) с последующим проведением гистологического, иммуногистохимического исследований — «золотой диагностический стандарт» в гематологии при многих опухолевых и неопухолевых заболеваниях системы крови (ЗСК). Своевременно и правильно выполненная медицинская манипуляция ТБКМ позволяет получить качественный биопсийный материал, что способствует установлению точного диагноза. Согласно приказу Минтруда России от 11.02.2019 № 68н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-гематолог» выполнение ТБКМ относится к необходимым навыкам врача-гематолога.

Цель работы. Изучить охват выполнения ТБКМ врачами-гематологами в Российской Федерации (РФ), выявить проблемы и предложить мероприятия по их устранению.

Материалы и методы. Проанализированы данные анонимного заочного онлайн анкетирования 294 «взрослых» врачей-гематологов 66 субъектов РФ из всех федеральных округов в 2023 году.

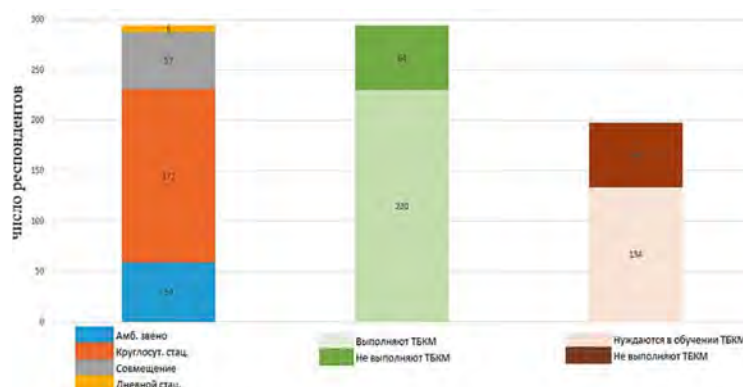


Рис. Характеристика опроса респондентов по организационным вопросам выполнения трепанобиопсии костного мозга

Статистическая обработка информации осуществлена с помощью программы Excel.

Результаты и обсуждение. Из 294 респондентов 59 (20,1%) врачей-гематологов работают в амбулаторном звене, 172 (58,5%) в круглосуточном стационаре, 6 (2%) в дневном стационаре и 57 (19,4%) совмещают работу в двух гематологических структурных подразделениях. ТБКМ выполняют 230 (78,2%) из 294 специалистов. Из работающих в амбулаторных условиях ТБКМ выполняют 28 (47%) врачей, а в условиях стационара 202 (86%). Основными причинами невыполнения ТБКМ отмечены: правовые риски, связанные с потенциальным развитием осложнений при выполнении ТБКМ; финансовые (отсутствие возможности проведения на амбулаторном этапе исследований трепанобиоптатов); недостаток навыка выполнения манипуляции. Работать одноразовыми иглами для ТБКМ предпочитают 213 (92,6%) из 230 врачей. Многоразовый инструментарий используют 8 врачей из 5 субъектов по причине более качественного забора материала,

тогда как 9 врачей — из-за отсутствия одноразовых игл. Интересно, что на необходимость проведения обучения методике выполнения ТБКМ указывают 134 (45,6%) врача из 48 субъектов РФ, а не только 64, не выполняющих ТБКМ.

Закключение. Результаты исследования показали необходимость привлечения внимания к вопросу выполнения ТБКМ, в первую очередь, заведующих кафедр медицинских университетов, осуществляющих подготовку по специальности «Гематология» в части увеличения практических часов на овладение методике ТБКМ во всех образовательных программах, главного внештатного специалиста гематолога субъекта РФ и руководителей профильных структурных подразделений медицинских организаций с целью организации наставничества над молодыми специалистами, принятия организационных мер по выполнению исследований трепанобиоптатов. На федеральном уровне требуется принятие/внесение изменений в действующие нормативные правовые акты по защите прав врачей в части профессиональных рисков.

Мальчикова А. О., Фролова И. Н., Клясова Г. А.

ЗНАЧЕНИЯ ИНДЕКСА ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ ГАЛАКТОМАННАНА У РАЗНЫХ ВИДОВ *ASPERGILLUS*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ЖИДКОСТИ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА ОТ БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНЫМ АСПЕРГИЛЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основным и ранним методом диагностики инвазивного аспергиллеза легких у больных гемобластомами остается выявление антигена *Aspergillus* (галактоманнана) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Индекс оптической плотности (ИОП) галактоманнана (ГМ) может варьировать в зависимости от вида *Aspergillus*.

Цель работы. Оценить значение ИОП ГМ в жидкости БАЛ при выделении разных видов *Aspergillus*.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены больные ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с гематологическими заболеваниями и ИАЛ (2004 — 2022 гг.), у которых из жидкости БАЛ были получены *Aspergillus* spp. в монокультуре и было проведено определение ИОП ГМ в БАЛ. Все случаи ИАЛ были микологически подтвержденными (критерии EORTC/MSG, 2020 г.).

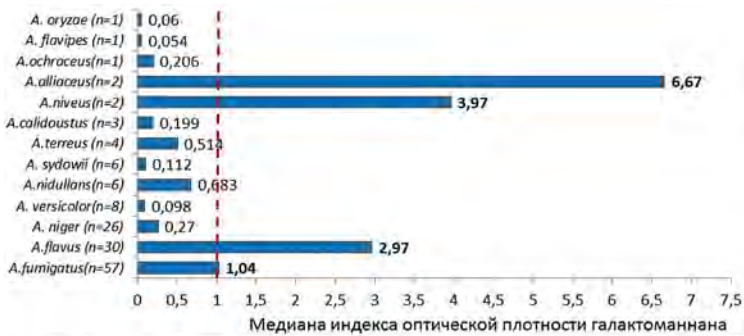


Рисунок. Медиана индекса оптической плотности галактоманнана у разных видов *Aspergillus* spp

Культуру *Aspergillus* spp. получали на среде Чапека или Сабуро с декстрозой. Идентификацию грибов проводили на основании морфологии (de Hoog G.S. et al., 2021) и методом масс-спектрометрии. ИОП ГМ определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностической тест-системы Platelia Aspergillus Ag (Bio-Rad, США).

Результаты и обсуждение. В течение 19 лет в анализ были включены 147 больных с ИАЛ, из жидкости БАЛ которых было выделено 147 штаммов *Aspergillus* spp. Ведущими в этиологии ИАЛ были *A. fumigatus* (38,8%), *A. flavus* (20,4%), *A. niger* (17,7%). Доля более редких *Aspergillus* spp. составила 23,1%, в их число вошли *A. versicolor* (5,4%), *A. sydowii* (4,1%), *A. nidulans* (4,1%), *A. terreus* (2,7%), *A. calidoustus* (2%), *A. niveus* (1,4%), *A. alliaceus* (1,4%), *A. ochraceus* (0,7%), *A. oryzae* (0,7%), *A. flavipes* (0,7%). При анализе медианы ИОП ГМ в жидкости БАЛ среди разных видов *Aspergillus*, полученных в монокультуре, этот показатель варьировал (рисунок) и составил 0,683 (разброс от 0,037 до 18,990). Наиболее высокие значения медианы ИОП ГМ были зарегистрированы у *A. alliaceus* (6,67), причем, достоверно выше в сравнении с другими *Aspergillus* spp. ($p < 0,05$). Наименьшие значения медианы ИОП ГМ были определены у *A. flavipes* (0,054) и *A. oryzae* (0,060). У *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger* медианы значения ИОП ГМ составили 1,040, 2,970 и 0,270, соответственно. Значения ИОП ГМ более 1,0 в жидкости БАЛ были определены у 43% штаммов.

Закключение. Разные виды *Aspergillus* имели разные значения ИОП ГМ, включая диагностически незначимые ($< 1,0$). В этой связи крайне важным является проведение полного объема исследований для диагностики ИАЛ, включая культуральные и иммунологические.

Мамонов В. Е., Чеботарёв Д. И., Соловьёва А. А., Наконечный В. А., Пономарёв Р. В., Лукина Е. А.

ЛУЧЕВЫЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Болезнь Гоше (БГ) — одна из наиболее распространенных наследственных лизосомных болезней накопления, развивается в результате недостаточности фермента глюкоцереброзидазы и накопления неметаболизированного глюкозилцерамида в лизосомах тканевых макрофагов. Поражение костно-суставной системы, в том числе остеонекрозы, типично для БГ. Патогенез остеонекрозов при БГ недостаточно изучен.

Цель работы. Изучить лучевую и гистологическую картину поражения проксимального отдела бедра при развитии асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК) у пациентов с БГ I типа.

Материалы и методы. В группе из 251 пациента с БГ были изучены рентгенограммы и МРТ проксимального отдела обеих бедренных костей (всего 502 лучевых изображений). Средний возраст на момент

исследования составил 44,5 года (от 20 до 86 лет). Мужчины — 42%, женщины — 58%. У 20 пациентов, выполнен анализ гистологических препаратов костных фрагментов, удаленных при эндопротезировании тазобедренного сустава по поводу АНГБК (окраска Г:Э).

Результаты и обсуждение. Патологические изменения, характерные для остеонекроза, выявлены в 93 головках бедренных костей у 76 пациентов (у 17 человек — двухстороннее поражение). Изменения включали: деформацию головки бедренной кости по типу соха тагна в 10 случаях, АНГБК без коллапса суставной поверхности — в 22 случаях, АНГБК с коллапсом суставной поверхности головки бедренной кости — в 61 случае. В 62 случаях АНГБК был сопряжен с остеосклерозом в шейке и межвертельной зоне. При гистологическом исследовании: во всех образцах определялась интерстициальная

и диффузно-очаговая инфильтрация костного мозга клетками Гоше с участками жирового и кроветворного костного мозга не зависимо от длительности заместительной ферментной терапии БГ; сохранная кроветворная ткань распределена неравномерно; в участках диффузно-очаговой инфильтрации определялся фиброз и отёк стромы с периваскулярным фиброзом, поля грубоволокнистой соединительной ткани, среди которых находились скопления клеток Гоше с участками их некролиза и некроза с выпадением кристаллов холестерина.

Заключение. АНГБК выявляется у 30% пациентов с БГ, причем в 22% из них имеется двустороннее поражение. Перенесенный в детском возрасте АНГБК приводит к формированию соха magna с субклиническим течением патологии тазобедренного сустава у 4% больных. У взрослых пациентов АНГБК в 66% случаев осложняется

коллапсом головки бедра. При БГ мозаичный фиброз преимущественно периваскулярных областей костномозговых пространств, выявленный в губчатой кости проксимального отдела бедра в участках, сопряженных с АНГБК может свидетельствовать об ишемии в метафизарных отделах, что приводит к остеосклерозу, выявляемому при МРТ и рентгенографии. Учитывая то, что развитие фиброза, это одна из форм процесса репарации любой природы, ишемия является лишь одной из возможных причин повреждения клеток, которое может наблюдаться при токсическом воздействии, травмах и др. Выявленные особенности лучевой и гистологической картины АНГБК при БГ не позволяют достоверно связать фиброз с одной лишь ишемией, но могут служить обоснованием выбора тактики лечения остеонекрозов у этих пациентов.

Мангасарова Я. К., Моисеева Т. Н., Багова М. О., Нестерова Е. С., Марголин О. В., Горенкова Л. Г., Абдурашидова Р. Р., Магомедова А. У., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н., Кравченко С. К.

РОЛЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РЕЦИДИВАХ И РЕФРАКТЕРНОМ ТЕЧЕНИИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. До настоящего времени стратегия лечения пациентов с рецидивом или рефрактерным течением (Р/Р) классической лимфомы Ходжкина (ЛХ) остается до конца нерешенной. Учитывая молекулярные характеристики ЛХ, накопленный опыт применения ингибиторов иммунных контрольных точек, перспективным является интеграция моноклональных анти-PD-1 препаратов в схему химиотерапии с целью индукции ремиссии заболевания и поддерживающую терапию в период после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у больных Р/Р

Цель работы. оценка эффективности иммунохимиотерапии ниволумабом в комбинации с бендамустином, гемцитабином и винорелбином (Nivo-BeGEV) у пациентов с Р/Р ЛХ, кандидатов для ауто-ТГСК и роли поддерживающей терапии ниволумабом.

Материалы и методы. В период с 2018 по 2023 г. в проспективное многоцентровое исследование было включено 63 пациента с Р/Р ЛХ, которые получали терапию Nivo-BeGEV. Для оценки ответа в соответствии с критериями LYRIC выполняли компьютерную томографию, совмещенную с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ-КТ).

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 14 (1–60) месяцев. Полную ремиссию заболевания констатировали в 100% случаев. Ранний рецидив зарегистрировали в 3/63 (4,7%) случаях. Общая и беспрогрессивная выживаемости составили 100% и 94% соответственно. Поддерживающую терапию ИКТ после ауто-ТГСК получили 28/63 (44,4%). При оценке роли поддерживающей терапии ингибиторами иммунных контрольных точек мы не увидели существенной разницы БСВ между группами. Однако если сравнивать точечные оценки БСВ в контрольной точке 12 месяцев ($p=0,000088$) и 18 месяцев ($p=0,000385$) проявляется статистически значимая разница между группами при увеличении сроков наблюдения в пользу группы с ниволумабом.

Заключение. Результаты проспективного многоцентрового исследования иммунохимиотерапии по схеме Nivo-BeGEV как подготовки к ауто-ТГСК у пациентов с Р/Р ЛХ продемонстрировали высокую эффективность вне зависимости от структуры и длительности предшествующей терапии. Интеграция ингибиторов иммунных контрольных точек в поддерживающую терапию позволяет стабилизировать достигнутую ремиссию заболевания.

Мансурова Ю. Р.¹, Сафуанова Г. Ш.², Якупова Э. В.¹, Байрамгулов Р. Р.¹

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

¹ГБУЗ Республиканская детская клиническая больница, ²Башкирский государственный медицинский университет, Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова

Введение. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — это злокачественное заболевание кроветворной системы, характеризующееся быстрой и неконтролируемой пролиферацией незрелых лимфоцитов в костном мозге и крови. Избыточное количество аномальных бластных клеток приводит к тяжелым нарушениям кроветворения, связанных с недостаточным количеством форменных элементов крови. ОЛЛ является самым распространенным видом онкологической патологии среди детского возраста, составляя около 25% от всех случаев опухолей, которые встречаются у детей. В данной статье мы рассмотрим основные аспекты эпидемиологии ОЛЛ, имеющие высокую значимость, поскольку полученные данные можно использовать для разработки эффективной программы помощи детям и возможности планирования системы здравоохранения, так как от показателя заболеваемости напрямую зависят финансовые затраты на лечение.

Цель работы. Изучить общую характеристику больных детского возраста острым лимфобластным лейкозом в Республике Башкортостан, и такой эпидемиологический показатель как заболеваемость за период 2017–2022 гг.

Материалы и методы. Проанализированы данные 174 пациентов с острым лимфобластным лейкозом, из которых 149 больных В-клеточной формой ОЛЛ и 23 — Т-клеточной формой заболевания. Мальчиков от числа всех пациентов составило 57,5%, девочек — 42,5%. Расчеты проводились с учетом официальных данных

статистики по Республике Башкортостан о численности детского населения от 0 до 18 лет включительно за период 2017–2022 гг.

Результаты и обсуждение. Заболеваемость ОЛЛ за анализируемый период близка в данному показателю в других регионах России. Максимальная заболеваемость отмечается в 2022 году — 3,8 случая на 100 тыс. населения, что вероятно связано с совершенствованием методов лабораторной диагностики в республике за последние 5 лет. Показатель заболеваемости по годам распределился следующим образом: 2017 г. — 2,6 случая на 100 тыс. населения, 2018 г. — 3,1 случая на 100 тыс. населения, 2019 г. — 2,1 случая на 100 тыс. населения, 2020 г. — 2,9 случая на 100 тыс. населения, 2021 г. — 2,9 случая на 100 тыс. населения, 2022 г. — 3,8 случая на 100 тыс. населения. Структура распределения по полу для В-клеточного ОЛЛ составила 54,4% мальчиков и 45,6% девочек, для Т-клеточного ОЛЛ 91,4% мальчиков и 8,6% девочек. Детей в возрасте от 0 до 5 лет составило 58,9% от всех детей с данной патологией за исследуемый период. 23,5% детей находились в возрасте 6–10 лет, когда заболевание впервые возникло, и 17,6% пациентов были в подростковом возрасте 11–18 лет.

Заключение. В ходе проведенного исследования было выявлено, что заболеваемость у детей ОЛЛ в Республике Башкортостан остается стабильным за период наблюдения. Большинство случаев заболевания встречается в возрасте 0–5 лет, что соответствует литературным данным о пике заболеваемости ОЛЛ, а с увеличением

же возраста частота заболевания снижается. В-клеточная форма ОЛЛ выявляется практически поровну у мальчиков и девочек, в то время как Т-клеточная форма поражает преимущественно лиц

мужского пола. Проблема ОЛЛ среди детей остается актуальной и эпидемиологические показатели данной патологии требуют дальнейшего изучения.

Мартышева Н. В., Кириченко А. М., Приступа А. С., Болотин С. Г.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БОЗУТИНИБА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ВО 2-й, 3-й и 4-й ЛИНИИ ТЕРАПИИ

ГБУ РО «Областная клиническая больница»

Введение. Бозутиниб — ингибитор тирозинкиназы 2-го поколения (ИТК-2), который в настоящее время довольно широко применяется для лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ) у пациентов с рефрактерностью или непереносимостью ИТК-1, или предшествующих ИТК-2 (нилотиниб, дазатиниб). Прогноз у таких пациентов крайне неблагоприятен, внедрение бозутиниба в клиническую практику способно приводить к высоким уровням молекулярных и цитогенетических ответов.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность применения бозутиниба у пациентов в хронической фазе ХМЛ, рефрактерных к лечению ИТК-1 и других ИТК-2, либо их непереносимостью, а также сроки и уровень достижения молекулярных ответов.

Материалы и методы. Для анализа использовались амбулаторные карты 10 пациентов с диагнозом ХМЛ (8 женщин и 2 мужчин) в возрасте 49–87 лет (медиана 63,3 года). Все пациенты до начала терапии бозутинибом находились в хронической фазе. Бозутиниб назначался в следующих линиях терапии: вторая — у 4 пациентов, третья — у 3 пациентов, четвертая — у 3 пациентов. Причина перехода на бозутиниб — у 5 пациентов рефрактерность к предыдущим ИТК (иматиниб, дазатиниб, nilотиниб) и у 5 пациентов непереносимость предыдущих ИТК. Срок терапии ИТК в предыдущих линиях составил 14 — 234 месяца (медиана 104,7 месяцев).

Результаты и обсуждение. Продолжительность терапии бозутинибом составила 5 — 41 месяц (медиана 22,9 месяцев). Суточная доза бозутиниба составила: 300 мг — у 4 пациентов (40%), 400 мг — у 4 пациентов (40%), 500 мг — у 2 пациентов (20%). За время наблюдения гематологическая токсичность (тромбоцитопения 2 ст) зарегистрирована у 2 пациентов (20%). Негематологическая токсичность со стороны ЖКТ, не требовавшая отмены препарата, но повлекшая редукцию дозы, отмечена у 6 пациентов. Мелкопапулезная кожная сыпь отмечена у 1 пациента. Оценка эффективности терапии проводилась путем количественного определения экспрессии гена BCR-ABL. Полный молекулярный ответ (ПМО) достигнут или продолжал сохраняться у 4 пациентов (40%), на контрольное определение уровня экспрессии после смены терапии не явились 2 пациента (20%). У 4 пациентов (40%) ответ не достигнут: из них у 1 — обнаружена мутация T315I, остальные 3 пациентов получали бозутиниб в 3 и более линии терапии и/или в неполной терапевтической дозе.

Закключение. Применение бозутиниба способно удерживать достигнутый ПМО. Развитие токсичности, преимущественно со стороны ЖКТ, у большей части пациентов потребовало снижения дозы препарата. Назначение бозутиниба в 3 и более линии терапии, а также в дозе 300–400 мг/сут снижают его эффективность в плане достижения оптимального ответа на терапию.

Марченко Я. М.¹, Хачатрян М. В.², Григорян З. Э.³

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК, И БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

¹ГБУЗ СК СККОД, ²ГОУ ВПО СГМУ, ³АМНО Нефрологический центр

Введение. Поражение почек при множественной миеломе (ММ) может быть первым или единственным проявлением этого заболевания и служит важнейшим негативным прогностическим фактором, уменьшающим выживаемость пациентов. Основная причина поражения почек при ММ — поражение структур нефрона моноклональными легкими цепями. Наиболее часто развивается миеломная нефропатия (33–57% от всех причин почечной недостаточности), реже AL-амилоидоз (21%) и болезнь отложения легких цепей (22%). Почечная недостаточность занимает 2 место среди причин смерти при множественной миеломе.

Цель работы. Провести сравнительный анализ факторов, оказывающих влияние на поражение почек при ММ, и оценить изменения функции почек на фоне проводимой химиотерапии.

Материалы и методы. Ретроспективному анализу были подвергнуты показатели 100 пациентов гематологического отделения ГБУЗ СК СККОД за 2020–2022 гг. Пациенты были распределены на две группы: I группа — 50 пациентов с ММ, осложненной поражением почек; II группа — 50 пациентов с ММ без поражения почек. Демографические, конституциональные показатели, схемы лечения не влияли на результаты исследования. Изучались следующие параметры на момент постановки диагноза и через 6–12 месяцев проводимой химиотерапии: время до постановки диагноза, костные поражения, процент плазматических клеток (ПК), тип свободных легких цепей (СЛЦ), Ig, уровень гемоглобина, расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ).

Результаты и обсуждение. В I группе от момента начала жалоб до постановки диагноза прошло в среднем 13 месяцев,

во II группе — 7 месяцев. При постановке диагноза ММ у всех пациентов обеих групп наблюдались деструктивные изменения, при этом поражение костной системы у пациентов в I группе оказалось выше, чем у пациентов II группы (74% и 67%, $t=1,984$, $p=0,05$). Средний процент ПК в миелограмме составил 40 в I группе, 27 во II ($t=3$, $p<0,05$). Процент больных с СЛЦ каппа в I и II группах был одинаков (64% и 62%). Достоверной разницы частоты выявленных IgA и IgG в обеих группах не было. 13 пациентам (26%) была начата заместительная почечная терапия методом гемодиализа. У 68% пациентов I группы и у 60% пациентов II группы в дебюте была анемия (Hb — 94,8 г/л и Hb — 106,2 г/л). У пациентов II группы в ходе терапии уровень гемоглобина через год составил 126 г/л. В I же группе данный показатель в динамике изменился в меньшей степени — 109 г/л ($t=2,8$, $p<0,05$). На момент постановки диагноза ХБП С3б-5 диагностирована у 82% пациентов I группы, через 6 месяцев — 64%, и через 1 год — 56%. рСКФ у пациентов I группы в дебюте 28,12 мл/мин/1,73 м², во II группе — 69,1 мл/мин/1,73 м² ($t=6,1$, $p<0,05$). Через 12 месяцев в I группе получен частичный почечный ответ с рСКФ 36,0 мл/мин/1,73 м². У 74% пациентов I группы наступило улучшение функции почек на фоне проводимой химиотерапии.

Закключение. Репрезентативные факторы поражения почек при ММ: время до постановки диагноза, рСКФ на момент постановки диагноза и процент ПК. Пациенты с ММ и поражением почек имели (достоверно) ниже уровень гемоглобина и чаще деструктивные поражения скелета. На фоне проводимой химиотерапии у 78% пациентов достигнут частичный почечный ответ.

Масликова У. В., Караваева О. С., Омарова Ф. А., Кольгаева Э. И., Карасева Л. А., Сайдуллаева И. С., Конова З. В., Миронова Д. А., Дубняк Д. С., Довыденко М. В., Попова Н. Н., Васильева В. А., Михальцова Е. Д., Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Паровичникова Е. Н.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПЕРВИЧНОЙ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная несостоятельность трансплантата (пНТ) — тяжелое осложнение после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), которое характеризуется отсутствием признаков приживления трансплантата и полным хозяйским химеризмом к 28 дню после алло-ТГСК. ПНТ характеризуется высокой летальностью, ассоциированной с инфекционными и геморрагическими осложнениями. Несмотря на накопленный опыт пНТ остается распространенной проблемой.

Цель работы. Оценить распространенность первичной несостоятельности трансплантата у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. Было проанализировано 376 первых алло-ТГСК, которые выполнялись в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2019 по 2022 г. В исследуемую группу вошли 203 (54%) женщины и 173 (46%) мужчин в возрасте от 18 до 65 лет (медиана 38 лет). На момент выполнения трансплантации 251 (67%) пациентов находились в 1 полной ремиссии (ПР1). 73 (19,4%) находились во 2 полной ремиссии (ПР2). 31 пациент был вне ремиссии (8,2%). В качестве предтрансплантационной подготовки преимущественно применялось кондиционирование пониженной интенсивности ($N=309$, 86%). Среди диагнозов преобладали острые лейкозы: острый миелобластный лейкоз ($N=156$, 41,3%) и острый лимфобластный лейкоз ($N=111$, 29%). У 47 пациентов (13%) трансплантация выполнялась по поводу миелодиспластического синдрома. Пациенты с тяжелой апластической анемией составили 3,7% ($N=14$). Пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями было 25 (6%). Реже встречались пациенты с хроническим миелоидным лейкозом ($N=11$,

3%), первичным миелофиброзом ($N=8$, 2%). 1 пациент был с хроническим лимфобластным лейкозом. 190 пациентам выполнялась трансплантация от частично-совместимых доноров (145 (76%) — гаплоидентичная ТГСК, 45 (24%) — неродственная частично-совместимая ТГСК). Совместимые трансплантации выполнялись 101 пациенту от родственного HLA-идентичного донора (54%) и 85 (46%) пациентам от неродственного HLA-совместимого донора.

Результаты и обсуждение. Суммарная частота развития пНТ составила 6,6% ($N=25$). Пациенты с пНТ были в первой полной ремиссии ($N=21$, 95%), один пациент с пНТ был вне ремиссии. Чаше развитие пНТ отмечалось в группе пациентов, которым была выполнена трансплантация от неродственного частично-совместимого донора (20%, $N=9$). В группе пациентов, которым алло-ТГСК выполнялась от родственного гаплоидентичного донора пНТ составила 10,4% ($N=15$). Единичный случай отмечался после неродственной HLA-идентичной трансплантации (1,2%). Не было отмечено ни одного случая развития пНТ при выполнении трансплантации от HLA-идентичного родственного донора. Медиана возраста у пациентов с пНТ была значимо выше, чем у реципиентов с нормальной функцией трансплантата (41 и 35 лет соответственно). Основное заболевание, проводимое предтрансплантационное кондиционирование — значимо не влияли на развитие пНТ.

Заключение. Уменьшение степени совместимости в паре донор/реципиент и увеличение возраста реципиента значимо увеличивали риск развития пНТ. Таким образом, полученные результаты могут использоваться при прогнозировании пНТ, а также для принятия решения при алло-ТГСК.

Махамдалиева Г. З.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТА CXCR4 ДЛЯ МОБИЛИЗАЦИИ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ В УЗБЕКИСТАНЕ

РСНПМЦ гематологии, Узбекистан

Введение. По данным литературы плериксафор, являясь обратимым антагонистом CXCR4, нарушает взаимодействие CXCR4 с SDF-1 и тем самым способствует высвобождению клеток из костного мозга. Плериксафор стимулирует мобилизацию синергически с Г-КСФ, имеются также данные о том, что включение в режимы мобилизации плериксафора при НХЛ не только делает возможным выполнение трансплантации, но и способствует в последующем оптимальному приживлению нейтрофилов и тромбоцитов в посттрансплантационном периоде.

Цель работы. Определить результаты в мобилизации стволовых клеток ($CD34^+$) с применением обратимым антагонистом CXCR4 при миеломной болезни и лимфомах в Узбекистане.

Материалы и методы. Проанализированы результаты анализов 6 взрослых пациентов (2 с лимфомой и 4 с множественной миеломой (ММ)). Все пациенты получали G-CSF 10 мг/кг 1–5 дня + Плериксафор 0,24 мг/кг однократно на 4-й день мобилизации. Подсчет $CD34^+$ проводился методом цитофлуометрии через 8 часов инъекции Плериксафора. Сбор гемопоэтических стволовых клеток начался через 2 часа после последней инъекции G-CSF, через 9 часов после инъекции Плериксафора. В исследование взяты больные, которые принимали высокодозные курсы ПХТ с содержанием

метотрексата и этапозида, леналидомида и также получали не менее 8 х курсов.

Результаты и обсуждение. В исследовании у 4 пациентов с ММ $CD34^+$ составляла на 4-й день в среднем 9, после добавления антагониста CXCR4 однократно на 5-й день мобилизации составляла в среднем значение 36 ± 6 cell/ μ L, $CD34^+$ Viability — 99%. У 2 пациентов с лимфомой Ходжкина $CD34^+$ составляла на 4-й день в среднем 2, после добавления антагониста CXCR4 однократно на 5-й день мобилизации составляла в среднем значение 42 ± 4 cell/ μ L, $CD34^+$ Viability — 98%. Исследование показало, что недостаточное количество $CD34^+$ менее 20cell/ μ L на 4-й день является предиктором плохой мобилизации стволовых клеток и требует применения Плериксофора. У всех больных за 1 сеанса на 5-й день собрано: $(4,96 \pm 0,8) \times 10^6$ $CD34^+$ клеток/кг у больных с лимфомой, $(4,1 \pm 0,5) \times 10^6$ $CD34^+$ клеток/кг, у больных с множественной миеломой.

Заключение. Применение метода мобилизации гемопоэтических стволовых клеток Г-КСФ с использованием антагониста CXCR4 делает возможной трансплантацию у пациентов с лимфомой и миеломой, которые многократно получали высокодозной полихимиотерапии, поскольку способен в короткие сроки увеличить количество стволовых клеток и является высокоэффективным и безопасным методом.

Мацуга А. А.¹, Абоян И. А.¹, Нистратов Г. П.¹, Снежко И. В.², Бурнашева Е. В.², Шатохин Ю. В.²

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЕЗНИ ЭРДГЕЙМА — ЧЕСТЕРА

¹ГБУ «КДЦ Здоровье» в г. Ростове-на-Дону, ²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Встречающиеся редко гистиоцитозы, в том числе болезнь Эрдгейма — Честера, протекают с разнообразными

проявлениями, под маской других заболеваний, что затрудняет своевременную диагностику и лечение.

Цель работы. На клиническом примере показать особенности клинического течения, диагностики и возможностей терапии болезни Эрдгейма — Честера.

Материалы и методы. История болезни пациента 43 лет с болезнью Эрдгейма — Честера.

Результаты и обсуждение. С 33 лет в течение более 10 лет отмечались эпизоды субфебрилитета, с 2015 г. лихорадка более 1 мес, ознобы по ночам, слабость, потеря веса. Исключались туберкулез мочеполовой системы, хронический тонзиллит. В мае 2019 года в связи со снижением зрения, ощущением отека, «припухлости», экзофтальма слева, при МРТ выявлены ретробульбарные образования обеих глазниц D<S, очаговые изменения головного мозга инфратенториально. Исключались тромбоз кавернозного синуса, височный артериит, IgG4-АБ: ретроперитонеальный фиброз, ретробульбарный фиброз; нейрофиброматоз 2 типа; болезнь Ормонда. При ПЭТ КТ: объем поражения — ретроорбитальное пространство, длинные трубчатые кости, верхушки легких (буллезное поражение), забрюшинные инфильтраты по типу «волосатых» почек. В январе 2022 г. выявлена спленомегалия, образование правой почки, по поводу чего выполнена чрескожная биопсия паранефральных инфильтратов по типу «футляра». При гистоанализе — фиброзная ткань с очаговыми скоплениями клеток с обильной пенистой цитоплазмой с мелкими базофильными ядрами. При ИГХ CD68⁺ маркер

макрофагов-гистиоцитов (+) (гранулярно, цитоплазматический), CD1a и S100 (-), что позволило исключить гистиоцитоз из клеток Лангерганса, болезнь Розаи-Дорфмана. С учетом клинико-лабораторных данных, морфологической картины, ИФТ, выявленной мутации V600 в гене BRAF, верифицирована болезнь Эрдгейма — Честера. С апреля по июль 2022 г. получал интерферон альфа-2В по 3–5 млн МЕ п/к 3 раза в неделю с плохой переносимостью, гриппоподобным синдромом; с июля 2022 г. по август 2023 г. — пегинтерферон и преднизолон. В НМИЦ гематологии, отделении гематологии и орфанных заболеваний в августе 2023 г. при СРКТ — специфическое поражение ретробульбарной клетчатки, паранефральной клетчатки, почек, надпочечников, пресакральной клетчатки, множественные склеротические изменения плоских и костей правой ключицы, кистовидная перестройка метафизарных зон длинных трубчатых костей, гепатоспленомегалия; ретробульбарно интраканально «ткань» до 33×22 мм, двусторонний выраженный экзофтальм. Диагностирован нелангерганскоклеточный гистиоцитоз — болезнь Эрдгейма — Честера. С октября 2023 г. принимает ингибитор MEK-киназы — траметиниб 1 мг/сутки. Отмечает улучшение самочувствия, на фоне препарата повышение АД, сыпь на коже.

Заключение. Знание симптоматики орфанных заболеваний, в том числе гистиоцитозов, позволяет направить диагностический поиск в нужное русло и своевременно назначить терапию.

Меликян А. Л.¹, Суборцева И. Н.¹, Куликов С. М.¹, Чабаяева Ю. А.¹, Гилязитдинова Е. А.¹, Новоселов К. П.², Князева Е. А.², Степочкин И. С.², Егорова А. С.², Королева Е. В.³, Сычева Т. М.⁴, Бельгесова В. Е.⁴, Путинцева А. Ю.⁵, Сендерова О. М.⁶, Васильева И. В.⁷, Комарцева Е. Ю.⁸, Каплина А. А.⁸, Бахтина В. И.⁹, Михалев М. А.⁹, Черных Ю. Б.¹⁰, Паровичникова Е. Н.¹

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМИ СИМПТОМАМИ В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница», ³ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», ⁴ГБУЗ Астраханская областная Александрово-Марининская клиническая больница, ⁵ГБУЗ Омской области «Городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.», ⁶ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», ⁷МБУ «Центральная городская больница № 7», ⁸ГБУЗ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», ⁹Красноярский государственный медицинский университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ¹⁰ГБУЗ Московской области «МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского»

Введение. Лечение больных истинной полицитемией (ИП) основывается на отнесении пациента в группу риска тромботических осложнений. Метод лечения зависит не только от прогноза, но и выраженности конституциональных симптомов, так как наличие и степень выраженности симптомов не зависят от отнесения больного в прогностические группы. Но является фактором, существенно снижающим качество жизни пациентов. В России недостаточно данных относительно тяжести и проявлений конституциональных симптомов, а также по оценке эффективности терапии МПН в рамках стандартной клинической практики.

Цель работы. Одной из целей Многоцентрового наблюдательного проспективного клинического исследования с целью описания подходов к лечению пациентов с миелофиброзом и ИП с конституциональными симптомами в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации явилось изучение подходов к лечению больных ИП в условиях рутинной клинической практики.

Материалы и методы. В исследование было включено 1889 пациентов, из них 965 (51,1%) — ИП. Медиана возраста 62 (21–90). Соотношение М:Ж — 1:1,5 (383:582). Мутация *JAK2V617F* выявлена у 849 (88%), не выявлена 37 (4%), нет данных 79 (8%). Группа риска по Marchioli: низкий — 473 пациентов (49%); промежуточный — 401 (41,6%); высокий — 86 (8,9%). Для 5 пациентов (0,5%) группа риска не определена. Состояние

пациентов оценивалось по ECOG 0–1 у 92%, 2–3 у 8%. Выраженность симптомов заболевания оценивалась по опроснику МПН-10. На момент включения в исследование Ме суммарного балла составила 24 (0 — 95). Наиболее часто назначаемыми лекарственными препаратами (во всех линиях терапии) были: Гидроксикарбамид (802), Интерферон альфа-2b (160), Руксолитиниб (60). Другие препараты: анагредид, бусульфид, цитозар, 6-меркаптопурин.

Результаты и обсуждение. Медиана времени наблюдения от начала терапии первой линии составила 49,6 месяца (диапазон 0,2–1101,9 месяцев). Оценка эффективности на 6 месяцев лечения проведена у 324 больных. Ответ на терапию: полный 50 (15%), частичный 153 (47%), нет ответа 113 (35%), прогрессирование 8 (3%). Оценка эффективности на 1,5 года лечения проведена у 24 больных. Ответ на терапию: полный 3 (13%), частичный 13 (54%), нет ответа 7 (29%), прогрессирование 1 (4%). Зарегистрировано 112 НЯ у 99 больных, из них 10 геморагических и 14 тромботических эпизодов. Частота летальных исходов 12 (1,24%). ОВ (360 мес наблюдения, 95% ДИ) составила 91%.

Заключение. ИП является хроническим клональным гематологическим заболеванием. Несмотря на современные успехи терапии остается высокой частота геморагических и тромботических событий.

При поддержке ООО «Новартис Фарма».

Меликян А. Л., Толмачева А. О., Пустовая Е. И., Познякова Ю. М., Пшеничникова О. С., Мишина О. С., Суринов В. Л., Зозуля Н. И.

МУН9-АССОЦИИРОВАННЫЕ ТРОМБОЦИТОПАТИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений сложна ввиду большого разнообразия причин. В 5% случаев тромбоцитопении носят наследственный характер при более 60 типах генетических нарушений. Большая группа *МУН9*-ассоциированных заболеваний характеризуется сочетанием гематологических (геморагический синдром) и негематологических (тугоухость, катаракта,

нефропатия) проявлений с лабораторными отклонениями (тромбоцитопения, макроформы тромбоцитов, включения в нейтрофилах) и наличием мутации в гене *МУН9*. Пациенты с наследственной патологией часто длительно наблюдаются с диагнозом неуточненная тромбоцитопения или идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, что может приводить к неверной тактике ведения и лечения.

Цель работы. Изучение распространенности и особенностей *МУН9* наследственных тромбоцитопатий среди пациентов с тромбоцитопениями.

Материалы и методы. Пациенты ($n=23$) и члены их семей ($n=7$) мужского и женского пола с дебютом в возрасте 7–56 лет с тромбоцитопенией и/или геморрагическим синдромом с детского возраста и/или с семейным анамнезом по тромбоцитопении и кровоточивости, наблюдающиеся в диспансерно-поликлиническом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Молекулярно-генетическое исследование крови методами секвенирования нового поколения (таргетная панель генов, полный экзом) и секвенирования по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение. Метод секвенирования нового поколения был использован для диагностики у 19 человек, из них у 2 пациентов выявлена мутация в гене *МУН9*: у 1 мутация носила патогенный характер, у 1 мутация неизвестного значения (с учетом клиники — непатогенная), у остальных 17 человек присутствовали мутации, отвечающие за развитие других наследственных тромбоцитопений (1 пациент — GNE, 1 пац. — ACTN, 1 пац. — MPL, 1 пац. — GPIBA), или отсутствовали полностью. Учитывая наличие семейного анамнеза, у родственника пациента с патогенной мутацией

обнаружена мутация идентичной локализации, с учетом клинко-лабораторных данных диагноз был подтвержден. Метод секвенирования по Сэнгеру был применен у 4 пациентов и выявил мутацию во всех случаях. При исследовании крови у родственников у 1 пациента подтверждено наличие идентичной мутации у дочери и внучки, у 1 больного — наличие мутации у матери, у 1 было известно о наличии мутации у сына. У 1 пациентки был выявлен спорадический случай без семейного анамнеза. Таким образом, среди 23 пациентов у 5 (22%) выявлена патогенная мутация в гене *МУН9*.

Заключение. Среди обследованных 23 пациентов с подозрением на наследственную тромбоцитопатию у 5 (22%) выявлена патогенная мутация в гене *МУН9*. Ранее пациенты наблюдались с диагнозами идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, вторичная тромбоцитопения или тромбоцитопения неуточненная. Для диагностики заболеваний из группы *МУН9* тромбоцитопатий необходимо учитывать наличие семейного анамнеза, макроформы тромбоцитов, включения в нейтрофилах, сочетание с негематологической патологией (поражение почек, тугоухость, катаракта). Подтверждает заболевание наличие мутации в гене *МУН9* по данным молекулярно-генетического исследования.

Менделеева Л. П., Гармаева Т. Ц., Герасимова И. Р., Зайцев Д. А., Коновалова А. А., Стаценко Т. П., Дрозд Н. Н.,
Лозовая М. В., Паровичникова Е. Н.

ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ В 2022–2023 гг.

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Медицинская наука — приоритетное направление национальной инновационной политики, ориентированное на достижение наукоёмких результатов планирования и выполнения научно-исследовательских проектов (НИР) по совершенствованию разработок, технологий и научно-технических достижений по профилю «гематология», повышение репутационных компетенций федерального центра по внедрению/использованию и масштабированию результатов научной деятельности (РНД) в практическое здравоохранение.

Цель работы. Контроль/управление РНД (публикационной активностью, инновационными разработками и технологиями, клиническими исследованиями и научно-методическими изданиями) и результатами интеллектуальной деятельности (РИД), в том числе по оценке будущих перспектив их внедрения, с помощью качественного учета и мониторинга динамики достижения комплекса значений целевых показателей рейтинга, одобренных Минздравом России.

Материалы и методы. Непрерывно пополняемый научный публикационный архив создан и поддерживается аналитическими инструментами информационного портала Российского индекса научного цитирования (РИНЦ, eLibrary.ru) на основании лицензионного договора. Учет, хранение, иерархическое распределение (виды, разделы, подразделы), ранжирование РНД с персональными и общими оценками осуществляется в собственной информационно-аналитической системе с автоматической загрузкой публикаций из внешних баз научного цитирования с максимальным охватом и обеспечением централизованного ввода других данных.

Результаты и обсуждение. Научные исследования и разработки по 7 темам прикладных НИР в рамках государственного задания, инициативные и другие научно-клинические исследования выполняли 174 научных работника. Более 100 высокопрофессиональных исследователей (докторов и кандидатов наук), из которых 1/3 составляют молодые ученые до 39 лет участвовали в 42 внешних научных сообществах и коллаборациях, в том числе в 29 зарубежных. Растет востребованность экспертных и общественно-научных работ в локальных и ведомственных/межведомственных коллегиальных органах. В приоритете публикационная активность. Наукометрические показатели — обязательные критерии оценки РНД. Целевых значений индекса Хирша (ИХ) 10 и более нарастающим итогом достигли 72 автора публикаций (в 2022 — 69), из них у 11 — ИХ 20–35. В рейтинге РИНЦ среди 54 научных учреждений, подведомственных Минздраву России, организация входит в топ-10 с ежегодным ростом ИХ (в 2023 — 113): почти 25% публикаций составляют зарубежные, доля публикаций в изданиях, входящих в международные цитатные базы данных 65%, по средневзвешенному импакт-фактору журналов в 2022 году (2,796) и комплексному баллу публикационной активности по разделу «Медицинская наука» (564,83) в 2023 году организация входила в топ-3 рейтинга.

Заключение. При системном анализе достигнутых РНД и РИД с помощью непрерывного мониторинга информационных баз данных, ранжирование позволяет максимально приближать полученные оценки к экспертным, что создает благоприятные возможности совершенствования научного потенциала в выборе перспективных научных направлений и задач на разных уровнях управленческих решений.

Минеева А. С., Карасева Л. А., Омарова Ф. А., Штыркова С. В., Гржимоловский А. В., Грибанова Е. О., Данишян К. И.,
Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

ВЫПОЛНЕНИЕ АЛЛО-ТГСК У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ СИГМОСТОМИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пациентке, 56 лет с диагнозом острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от родственного HLA-идентичного донора 11.05.2023, после того, как на фоне первого индукционного курса полихимиотерапии (ПХТ) ей была проведена лапароскопическая сигмостомия.

Цель работы. Представить опыт проведения алло-ТГСК пациентке с сигмостомой.

Материалы и методы. Представление клинического случая.

Результаты и обсуждение. Диагноз ОМЛ, протекающего с мутацией *FLT3* ITD, делецией 7q22–7q31, группы высокого риска установлен в НМИЦ гематологии МЗ России в мае 2022 г. Пациентка поступила в тяжелом состоянии, с фебрильной лихорадкой, на основании клинических данных и результатов МРТ был диагностирован пельвиоректальный абсцесс, ректовагинальный свищ. 07.06.2022 в срочном порядке выполнено дренирование абсцесса, без осложнений.

От выполнения оперативного вмешательства в объеме формирования сигмостомы, в связи с тяжестью состояния больной и наличием серьезных инфекционных осложнений, было решено воздержаться. 10.06.2022 был начат первый индукционный курс ПХТ децитабином 32 мг/сут, венетоклаком 400 мг/сут. Период миелотоксического агранулоцитоза (МТА) осложнился развитием фебрильной нейтропении, двусторонней пневмонии, полиорганной недостаточности, грубых электролитных нарушений, что потребовало наблюдения в условиях реанимационного отделения. После первого курса ПХТ достигнута клинико-гематологическая, МОБ-негативная ремиссия заболевания. Учитывая тяжесть состояния, агранулоцитоз, угрозу развития сепсиса, 29.06.2022 выполнена лапароскопическая сигмостомия. В дальнейшем выполнено еще 6 курсов ПХТ по той же программе, ремиссия сохранялась. Учитывая неблагоприятный прогноз и наличие НЛА-идентичного родственного донора после кондиционирования

в режиме пониженной интенсивности: флюдарабин 180 мг/м², бусульфан 8 мг/кг, иммуносупрессивная терапия: циклофосфамид 25 мг/кг +3, +4 дни, циклоспорин 3 мг/кг/сут с +5 дня, микофенолата мофетил 30 мг/кг/сут с +5 дня, выполнена алло-ТГСК. Принимая во внимание высокий риск развития несостоятельности толстокишечного анастомоза при проведении алло-ТГСК от реконструктивной операции в предтрансплантационном периоде было решено отказаться. Ранний посттрансплантационный период осложнился развитием мукозита, гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, а также клостридиального колита. Восстановление показателей было отмечено на +20 день алло-ТГСК. Запланирована реконструктивная операция.

Заключение. Несмотря на развитие клостридиального колита, период МТА, тромбоцитопении, осложнений, связанных с наличием стомы отмечено не было, что позволяет выполнять алло-ТГСК у пациентов после сигмостомии.

Миронова Т. П., Самойлова Е. В., Наумова К. В., Давыдкин И. Л.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ПО СХЕМЕ FCR

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Введение. Ведущей причиной заболеваемости и смертности среди пациентов после окончания лечения онкологического заболевания является сердечная дисфункция, связанная с химиотерапией, что способствует поиску диагностических методик, позволяющих диагностировать данное осложнение на ранних этапах. Стресс-эхокардиография — метод для оценки сократительного (контрак- тильного) резерва миокарда. Стресс-эхокардиография с низкими дозами добутина позволяет выявить дисфункциональные, но жиз- неспособные сегменты миокарда. Ее использование у пациентов, получающих химиотерапию, позволяет диагностировать субклини- ческую дисфункцию миокарда и оценивать функциональный резерв сердца.

Цель работы. оценить прогностическую роль оценки контрак- тильного резерва в диагностике сократительной дисфункции мио- карда у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), получающих химиотерапевтическое лечение по схеме FCR.

Материалы и методы. В проспективное исследование были вклю- чены 25 пациентов (средний возраст — 64,0±4,93 года) с ХЛЛ стадии В по Vinet. Проводилась оценка контрактильного резерва на осно- вании данных стресс-эхокардиографии с добутином в низких дозах (0,5–2,5–5,0 мкг/кг/мин) и параметра глобальной продольной деформации (GLS) исходно (визит 1), после завершения 3 (визит 2) и 6 курсов (визит 3) полихимиотерапии по схеме FCR. Исследование

проводили на аппарате Philips EPIQ 5 (Philips Ultrasound, Inc., США). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. У всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение. Параметры систолической функции левого желудочка представлены в таблице 1. На визите 1 была прове- дена оценка контрактильного резерва по GLS и разделение по данно- му признаку на группы: у 10 пациентов он был сохранен (группа 1), у 15 — отсутствовал (группа 2). У больных в обеих группах не было отмечено развития сократительной дисфункции и/или кардиоток- сичности на визитах 1 и 2. При оценке относительного снижения GLS на визите 3 по отношению к визиту 1 было выявлено, что в группе 1 оно составило 14,75 [14,22; 14,83], а в группе 2 — 18,59 [18,05; 19,02] ($p<0,001$). Субклиническая сократительная дисфункция на визите 3 была выявлена у 1 пациента из группы 1 и 14 пациентов из группы 2. Вероятность ее развития после 6 курсов FCR параметр контрак- тильного резерва (его отсутствие на визите 1) предсказывал с чув- ствительностью 93,0%, специфичностью 90,0% (площадь под кривой (AUC) 0,92; 95% ДИ 0,78–1,00; $p<0,001$), что отражено на рисунке. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, согласуются с данными Burdick et al., что стресс-эхокардиография с добутами- ном с оценкой контрактильного резерва способствует обнаружению дисфункции миокарда на фоне химиотерапии раньше, чем обыч- ные эхокардиографические параметры или измерение радиальной и окружной деформаций миокарда левого желудочка.

Заключение. Отсутствие контрактильного резерва левого же- лудочка по данным стресс- эхокардиографии у пациентов с ХЛЛ до начала лечения по схеме FCR идентифицирует группу пациен- тов с высоким риском развития субклинической сократительной дисфункции после проведения 6 курсов терапии.

Таблица. Параметры систолической функции левого желудочка в группах

Показатель	Группа 1, n=10	Группа 2, n=15	p
Относительное снижение GLS			
B1/2	8,07 [7,65; 8,65]	8,49 [7,84; 8,67]	0,618
B2/3	7,51 [6,80; 7,77]	11,34 [10,61; 11,92]	<0,001
B1/3	14,76 [14,22; 14,83]	18,59 [18,05; 19,02]	<0,001
Фракция выброса левого желудочка, %			
Визит 1	65,15 [63,00; 66,50]	67,00 [65,50; 68,40]	0,0456
Визит 2	64,00 [62,50; 65,00]	65,00 [63,00; 66,50]	0,360
Визит 3	63,40 [61,50; 64,00]	63,00 [60,70; 64,50]	0,846

Примечание. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q25; Q75], p — значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, GLS — гло- бальная продольная деформация, B1/B2 — изменение параметров на визите 1 относительно визита 2, B2/ B3 — изменение параметров на визите 2 относительно визита 3, B1/3 — изменение параметров на визите 1 относительно визита 3.

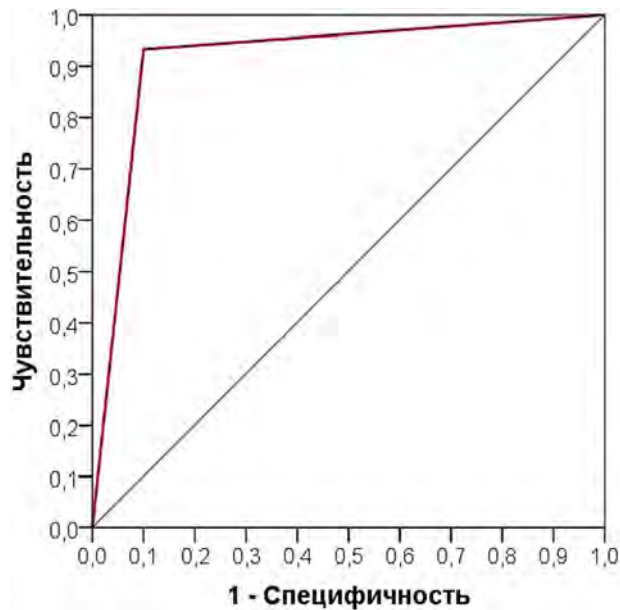


Рис.

Мишин Г. В., Зоренко В. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Голобоков А. В., Сампиев М. С., Петровский Д. Ю., Королева А. А., Ким А. Ю.

ТОТАЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА ПРИ КОСТНОМ АНКИЛОЗЕ У БОЛЬНОГО ГЕМОФИЛИЕЙ В

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Костный анкилоз является противопоказанием к тотальному эндопротезированию коленного сустава. Однако, анкилоз коленного сустава в функционально невыгодном положении приводит к значительному снижению качества жизни пациента, перераспределение динамических и статических нагрузок на опорно-двигательный аппарат пациента влечет за собой повреждение других суставов нижних конечностей.

Цель работы. Мы представляем случай тотального эндопротезирования коленного сустава при костном анкилозе у пациента с тяжелой формой гемофилии В.

Материалы и методы. У пациента с тяжелой формой гемофилии В в возрасте тридцати лет в результате нескольких гемартрозов спонтанной и травматологической этиологии сформировалась контрактура правого коленного сустава. В течение следующих четырех лет наблюдалась прогрессия ограничения подвижности в коленном суставе. В дальнейшем сформировался костный анкилоз в положении 150 градусов, что подтверждалось

рентгенологически на протяжении трех лет. Пациент стал отмечать боли в тазобедренном суставе на стороне анкилоза и боли в пояснице.

Результаты и обсуждение. Нами было произведено тотальное эндопротезирование коленного сустава. Мы использовали имплантаты модели первичного эпифизарного эндопротеза Smith&Nephew Genesis II. Через два месяца после операции объем движений в коленном суставе составил 140–180 градусов. В результате увеличения подвижности в коленном суставе после тотального эндопротезирования у пациента улучшилась биомеханика походки, улучшилось качество жизни и практически полностью регрессировал болевой синдром в правом тазобедренном суставе.

Заключение. В случаях костного анкилоза коленного сустава у больного гемофилией тотальное эндопротезирование коленного сустава может быть проведено в специализированном стационаре для возвращения пациенту нормальной биомеханики ходьбы и значительного улучшения качества жизни.

Мотыко Е. В., Михалева М. А., Шуваев В. А., Волошин С. В., Кустова Д. В., Кириенко А. Н., Герт Т. Н., Леппянен И. В., Широких П. Г., Линников С. Ю., Гарифуллин А. Д., Ефремова Е. В., Кузеева А. А., Шмидт А. В., Кувшинов А. Ю., Сидоркевич С. В., Мартынкевич И. С.

ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ И ОЦЕНКА ЕГО ВЛИЯНИЯ НА ПРОГНОЗ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА»

Введение. Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) является заболеванием с гетерогенным клиническим течением, успехи в терапии которого связаны с изучением прогностической ценности различных генетических повреждений, особенно вызывающих химиорезистентность и прогрессирование в высокоагрессивные формы ХЛЛ, а также появление таргетных препаратов, направленных на важнейшие биологические пути.

Цель работы. Проанализировать геномную гетерогенность ХЛЛ с использованием метода NGS и оценить влияние наиболее часто встречающихся aberrаций на прогноз.

Материалы и методы. Исследовано 67 пациентов с ХЛЛ: 43 (62,7%) мужчины и 24 (37,3%) женщины, медиана возраста составила 62 года (27–82). Пробы анализировали методом высокопроизводительного секвенирования (панель из 118 генов) на приборе MiSeq (Illumina).

Результаты и обсуждение. По результатам FISH исследования выделены 3 группы пациентов: с благоприятным прогнозом (изолированная del13q14) — 14/62 (22,6%), промежуточным (трисомия 12, отсутствие aberrаций) — 22/62 (35,5%) и неблагоприятным (del17p13 и del11q22) — 26/62 (41,9%). Использование порога в 98% гомологии с герминальным геном выявило 12/57 (21,1%) пациентов с мутированными VH-генами, 45/57 (78,9%) пациентов с немутированными. Методом параллельного секвенирования 118 генов выявлены мутации у 59/67 (88,1%) больных. Всего обнаружена 151 мутация: 124 миссенс-мутаций, 8 нонсенс-мутаций, 15 со сдвигом рамки считывания, 3 мутации в областях сплайсинга и 1 делеция без сдвига рамки считывания. Наиболее часто ($\geq 1\%$) мутации выявлены в следующих генах: *NOTCH1* (22,4%), *SF3B1* (17,9%), *XPO1* (16,4%), *TP53* (14,9%), *MGA* (9,0%), *ATM* (7,5%), *IKZF5* (7,5%), в 4,5% случаях — в генах *FBXW7*, *RPS15*, *BRAF* и в 3,0% случаях — в генах *BIRC3*, *NOTCH2*, *KRAS*. Высокая мутационная нагрузка (2 и более мутаций) обнаружена у 40/60 (66,7%). Мутации в рецепторе *NOTCH1* ассоциированы с немутированным статусом *IGHV* ($p=0,002$), а также с наличием мутаций в гене *TP53* ($p=0,002$). Все патогенные мутации в гене *XPO1* найдены в кодоне

E571, также обнаружены 3 мутации с неизвестным клиническим значением (D624G у 2-х больных и c.591-3dupT). Показана ассоциация мутаций в опухолевом супрессоре *TP53* с del17p ($p=0,001$) и мутациями в гене *XPO1* ($p=0,002$). У 3/10 больных с мутациями в *TP53* аллельная нагрузка мутации была ниже 10%. Мы проанализировали корреляцию между мутационным статусом и прогнозом течения заболевания. Более короткая продолжительность TTFT наблюдалась у пациентов с немутированным статусом *IGHV* ($p=0,043$), мутациями в генах *NOTCH1* ($p=0,026$) и *SF3B1* ($p=0,081$). При исследовании ОБ наиболее неблагоприятный исход ассоциировался с мутациями в гене *SF3B1* ($p=0,024$) и с немутированным статусом *IGHV* ($p=0,038$).

Заключение. Пациенты с ХЛЛ имеют высоко гетерогенный молекулярно-генетический профиль. Наиболее частыми молекулярными событиями у больных ХЛЛ — это мутации в генах *NOTCH1*, *SF3B1*, *TP53*, *XPO1* и *MGA*. Мутационный статус *IGHV*, генов *NOTCH1* и *SF3B1* оказывает значительное влияние на прогноз течения ХЛЛ. Использование метода NGS является критически важным для больных ХЛЛ, с учетом высокой частоты встречаемости у них мутаций и появления эффективной таргетной терапии.

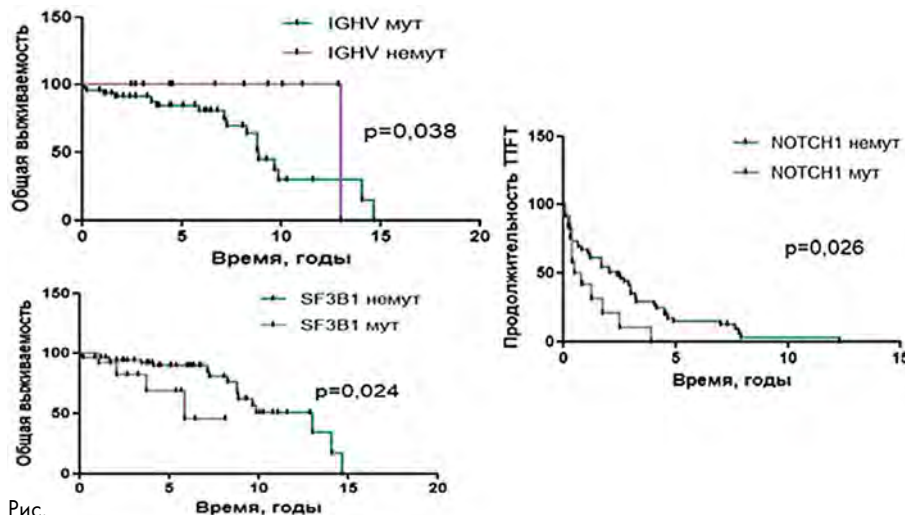


Рис.

Модел С. В., Семенова А. А., Налбандян С. А., Лучкин А. В., Новиков В. А., Фидарова З. Т., Троицкая В. В.

КОНТРОЛЬ И КОРРЕКЦИЯ ОШИБОК АВТОМАТИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОСТИ КОРРИГИРОВАННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СИСТОЛЫ СЕРДЦА ПРИ МОНИТОРИНГЕ ТОКСИЧНОСТИ ТЕРАПИИ ТРИОКСИДОМ МЫШЬЯКА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Увеличение электрической систолы сердца, определяемое по ЭКГ как удлинение интервала QT, является частым осложнением терапии триоксидом мышьяка (АТО), применяемой в программном лечении острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ). Для мониторинга изменений рассчитывается величина корригированной электрической систолы (QTc), применяются автоматический и визуальный методы. Автоматический анализ, в большинстве ЭКГ аппаратов реализован с расчетом QTc по формуле «Bazett», но значения QTc, рассчитанные по данной формуле, корректны только для нормосистолии. Для тахикардии (ЧСС ≥100 уд./мин) должна использоваться формула «Fridericia», а для брадикардии (ЧСС ≤60 уд./мин) формула «Framingham». Визуальный анализ, проведенный врачом тангенциальным методом с использованием для расчета соответствующего набора формул, более точен, но трудоёмок, требует квалификации и опыта.

Цель работы. Оценить ошибки автоматического анализа QTc при мониторинге токсичности терапии АТО у больных ОПЛ и определить их возможное влияние на принятие решений по временному прекращению или продолжению химиотерапии.

Материалы и методы. 20 больным ОПЛ (М/Ж — 12/8), средний возраст 41,4 г., проводилась программная терапия с применением АТО и еженедельно выполнялась ЭКГ в 12 отведениях с автоматическим расчетом QTc «Bazett» и визуальный контроль с расчетом QTc по формулам «Bazett», «Fridericia» или «Framingham» в зависимости от частоты сердечного ритма. Ошибка автоматически рассчитанных показателей определялась сравнением результатов. Критическим

значением принималась длительность QTc ≥500 мс. Решения принимались на основании визуальных расчетов QTc.

Результаты и обсуждение. После верификации данных выявлена средняя ошибка автоматического анализа QTc, которая составила 15,4 (±4,3) мс, при тахикардии 18,2 (±5,1) мс, при брадикардии 12,1 (±2,7) мс. В отдельных случаях, при неверном автоматическом учете длительности «U»-волны в сочетании с тахикардией и умеренным электролитным дисбалансом, — ошибка автоматического расчета превышала +30 мс. Отмечено, что все значимые для принятия решений случаи расхождения результатов расчетов QTc связаны, в большей степени, не с величиной ошибки в абсолютных значениях, а с нахождением параметров длительности QTc вблизи критических пороговых значений данного показателя. Поскольку окончательные решения принимались на основании результатов визуального анализа QTc, с учётом его критической длительности, удалось избежать некорректных действий по прекращению/продолжению программной терапии у 4 пациентов (20%). Критических осложнений, связанных с кардиотоксичностью терапии АТО, в исследуемой группе больных ОПЛ не было.

Заключение. Коррекция ошибок автоматических расчетов длительности QTc применением визуального метода при мониторинге токсичности терапии АТО у больных ОПЛ, особенно при параметрах QTc близких к пороговым критическим значениям, эффективна для принятия корректных решений по временному прекращению или продолжению программной химиотерапии, уменьшает количество осложнений и способствует увеличению эффективности терапии.

Моисеев И. С., Епифановская О. С., Алянский А. Л., Певцов Д. Э., Цветков Н. Ю., Бабенко Е. В., Власова Ю. Ю., Паина О. В., Быкова Т. А., Морозова Е. В., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.

ВЛИЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ДОНОРА НА ИСХОД АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФОСФАНА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Ранее нашей группой при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) с профилактикой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) посттрансплантационным циклофосфаном (ПТЦФ) была выявлена взаимосвязь между высоким содержанием NKT и NK клеток в трансплантате и неудовлетворительным иммунологическим восстановлением, которое транслировалось в худшие показатели выживаемости. Также выявлено, что количество CD4⁺CD8⁺ клеток трансплантате является предиктором хронической РТПХ (Moiseev IS et al. Bone Marrow Transplant. 2020;55 (3):544–552). В данной работе исследовалась возможность прогнозировать неблагоприятные исходы при изучении периферической крови доноров до начала стимуляции.

Таблица. Характеристика группы реципиентов

Характеристика	N (%)
Тип трансплантации	
Аллогенная родственная	13 (13%)
Аллогенная неродственная	42 (44%)
Родственная гаплоидентичная	42 (43%)
Источник трансплантата	
Костный мозг	30 (31%)
Стеволовые клетки периферической крови	67 (69%)
Диагноз	
Острый лейкоз	68 (70%)
Миелопролиферативные заболевания	12 (12%)
Миелодиспластический синдром	8 (8%)
Другие	9 (10%)
Группа трансплантационного риска	
Стандартная	
Высокая	
Возраст, медиана (диапазон)	35 (1–65)
Дети	22 (23%)
Взрослые	75 (77%)

Цель работы. Оценить возможность исследования иммунного статуса донора для прогнозирования результатов АТГСК.

Материалы и методы. В исследование вошли 97 пар донор-реципиент. У доноров до начала стимуляции Г–КСФ или донации костного мозга проводилось исследование периферической крови методом проточной цитометрии. Сбор материала проводился с 01.2020 по 08.2022. Были исследованы следующие популяции лимфоцитов: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺CD8⁺, CD19⁺, CD16⁺, CD56⁺, CD16⁺CD56⁺, CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD56⁺. Источником трансплантата в 30 случаях был костный мозг, в 67 — периферические стволовые клетки. Среди доноров 42 были неродственными, 13 родственными совместимыми и 42 родственными гаплоидентичными. Характеристики группы реципиентов представлена в таблице. Медиана времени наблюдения за живыми пациентами составила 22 месяца. Для всех анализов использовались 2-летние параметры. Исследование поддержано грантом РНФ № 23-15-00327.

Результаты и обсуждение. После коррекции в многофакторном анализе по риску заболевания и совместимости донора выявлено, что увеличение процента CD56⁺CD16⁺ NK клеток в периферической крови доноров (AUC 0,611, ОР 1,16, 95%ДИ 1,01–1,35, $p=0,041$) было ассоциировано с худшими показателями общей выживаемости (ОВ), в то же время увеличение количества CD56⁺CD16⁺ NK клеток было ассоциировано с лучшей выживаемостью пациентов (AUC 0,682, ОР 0,75, 95%ДИ 0,61–0,92, $p=0,005$). Влияние NKT клеток ($p=0,09$) и CD16⁺CD56⁺ ($p=0,14$) клеток в исследуемой группе не подтверждено. Не выявлено корреляционной связи между количеством NK клеток и восстановлением лимфоцитов на 30, 60 и 100 день ($p>0,06$). Выявленные пороги отрезания для CD56⁺CD16⁺ клеток составили

>2,5%, для CD56⁺CD16⁺ клеток — более 4%. Используя эти пороги выявлено, что исследуемую группу можно разделить на 3 группы NK риска. ОВ при этом составила 82%, 66% и 45% ($p=0,045$, рисунок 1А), летальность 10%, 24% и 29% ($p=0,10$), а вероятность острой и хронической РТПХ не отличалась. Также подтверждена гипотеза, что большое число циркулирующих CD4⁺CD8⁺ клеток прогнозируют

развитие хронической РТПХ: 17% против 47% при пороге отрезания в 0,08% ($p=0,005$, рисунок 1Б).

Заключение. Подтверждена возможность использования субпопуляций лимфоцитов в крови донора для прогнозирования исходов. Выявленные пороги необходимо протестировать в многоцентровом проспективном исследовании.

Мокин Д. А., Королева О. М.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ИЗ ДОНОРСКИХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК У РЕЦИПИЕНТА АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Вероятность развития рецидива после алло-ТГСК у больных острыми лейкозами составляет 30–40%. Практически во всех случаях субстратом рецидива являются клетки реципиента, однако существует редкий феномен, когда рецидив возникает из донорских стволовых клеток. Впервые данное явление было описано в 1971 году и, по данным литературы, составляет менее 2% рецидивов после ТГСК. Наиболее часто рецидив из донорских клеток протекает в виде острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и миелодиспластического синдрома (МДС).

Цель работы. Демонстрация клинического случая.

Материалы и методы. Пациентка Р. 1955 г.р. В ноябре 2017 года установлен диагноз острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), В-II вариант. Ремиссия достигнута после 1 курса индукционной химиотерапии. В декабре 2018 г. констатирован рецидив. Фенотип опухолевых клеток соответствовал ОЛЛ, В-I вариант, химерные транскрипты *BCR/ABL* p190, p210 не обнаружены. В 35% ядер 1–2 дополнительных сигналов от локуса гена *PDGFRA/4q12* (полисомия 4? дупликация 4q12?). Было проведено 3 курса блинатумаб + дазатиниб, достигнута МРБ-негативная ремиссия. 12.07.2019 г. выполнена алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного брата 1965 г.р. Кондиционирование в режиме Flu+Bus+АТГ, иммуносупрессивная терапия — циклоспорин А и малые дозы метотрексата. Приживление трансплантата на + 21 сутки. В декабре 2019 г. констатирована хр-РТПХ с поражением кожи, слизистых ротовой полости, пищевода, роговицы, в течение года проводилась терапия циклоспорином, микрофенолатом мофетила, получен частичный ответ.

Результаты и обсуждение. Через 3 года после алло-ТГСК впервые выявлена изолированная тромбоцитопения до $42 \times 10^9/\text{л}$, что было расценено как проявления герпесвирусной инфекции (в биоптате кожи репликация HHV6), проводилась терапия валганцикловиром. Еще через год панцитопения: Hb-103 г/л, L — $2,3 \times 10^9/\text{л}$, Plt — $39 \times 10^9/\text{л}$. Миелограмма: бластные клетки — 2,4%, признаки дисмиелопоэза в 3-х ростках (более 10% клеток). Трепанобиоптат: морфологическая картина гипоклеточного варианта миелодиспластического синдрома. Цитогенетическое исследование: в 100% метафаз XY, но в 25% метафаз клональные изменения — трисомия хромосомы 11 (47, XY +11). Молекулярное исследование: мутаций *ASXL1*, *SF3B1*, *DNMT3A*, *JAK2* нет. Подтверждена МРБ-негативная ремиссия ОЛЛ, 100% донорское кроветворение. Таким образом, установлен диагноз: МДС с мультилинейной дисплазией, протекающий с гипоплазией кроветворения и трисомией 11 из донорских кроветворных клеток, промежуточный риск по IPSS-R. При обследовании донора (58 лет) цитогенетических и молекулярных мутаций не было. Пациентке проведено 4 курса терапии азацитидином, отмечается восстановление показателей периферической крови.

Заключение. Механизм развития рецидива из донорских клеток до конца не ясен, есть предположение, что одной из причин является клональное кроветворение (КК) у донора. В нашем случае признаков КК у донора не было. Возможно, патологические изменения, приведшие к развитию МДС произошли после алло-ТГСК, могут быть связаны с нарушением стромального микроокружения костного мозга, хроническим воспалением, с проводимой ранее иммуносупрессивной и цитостатической терапией.

Момот Д. А.¹, Мамаев А. Н.², Кудинов А. В.², Момот А. П.³, Неймарк М. И.¹

АПРОБАЦИЯ НОВОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ D-ДИМЕРА В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», ²Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,

³ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пандемия, обусловленная распространением новой инфекции SARS-CoV-2, показала усиление профессионального интереса к маркерной роли D-димера в качестве маркера, отражающего не только интенсивность гемостатических и фибринолитических реакций, но и имеющего прогностическое значение при данной патологии. В то же время его оценка до настоящего времени малостандартизирована, что связано в том числе с зависимостью получаемых результатов от степени завершенности протеолиза стабилизированного фактором XIIIa фибрина под действием плазмина в сосудистом русле.

Цель работы. Заключалась в сравнении результатов определения уровня D-димера в плазме крови в традиционной (классической) и новой постановке при обследовании больных с тяжелым течением инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Исследовали стабилизированную цитратом натрия плазму крови 90 пациентов с тяжелой формой COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке, в первые сутки госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Летальность в течение первых 14 дней пребывания в ОРИТ составила 50%. В контрольную группу вошли 78 практически здоровых людей. Количественное определение D-димера в плазме крови осуществляли с помощью набора реагентов «Auto Red D-dimer 700» (Helena Bioscience, Великобритания) и коагулометра «Sysmex CA-1500» (Sysmex Corporation, Япония). Фибринолиз *in vitro* стимулировали

стрептокиназой во время пробоподготовки. Оценка проводилась по данным, полученным при исследовании плазмы крови как до, так и после введения в нее обозначенного выше активатора фибринолиза.

Результаты и обсуждение. Установлено, что уровень D-димера (по классическому варианту определения) превышал предельное его значение (300 нг/мл) у 61 пациента из 90 (67,8%). После стимуляции в плазме фибринолиза стрептокиназой их число увеличилось до 66 (73,3%). Содержание D-димера при фатальном исходе было выше по сравнению с данными в группе выживших на 143,6% (при классическом методе; $p=0,235$), а в случаях применения нового подхода с использованием стрептокиназы — на 181,2% ($p=0,026$). В каждом пятом случае с летальным исходом концентрация D-димера при использовании стрептокиназы увеличивалась более чем в два раза от исходного показателя (полученного по классическому варианту исследования).

Заключение. Разработанный методический подход для количественного определения D-димера, предусматривающий использование стрептокиназы, позволяет достичь более объективные данные о содержании неоантигенов в плазме крови, ассоциированных с D-димером. Представленные результаты определяют вероятный вектор, направленный на стандартизацию такого рода исследований в клинической практике, в том числе при уточнении тактики лечения больных с инфекцией COVID-19, направленной на более благоприятное течение заболевания.

Момот А. П.¹, Вдовин В. М.², Шахматов И. И.²

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ЛОКАЛЬНОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФИБРИН-МОНОМЕРА ПРИ ЕГО СИСТЕМНОМ ВВЕДЕНИИ В УСЛОВИЯХ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНИ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»

Введение. Ранее, в модельных экспериментах *in vivo* нами было установлено наличие у фибрин-мономера (ФМ), вводимого системно в малых дозах, локального гемостатического действия при дозированном повреждении паренхиматозных органов. В то же время остаются вопросы, связанные с рассмотрением возможных механизмов действия этого производного фибриногена.

Цель работы. Оценить эффекты ФМ при его введении на фоне антитромбоцитарной терапии после дозированной травмы печени.

Материалы и методы. На модели травмы печени у кроликов после угнетения агрегационной функции тромбоцитов ацетилсалициловой кислотой в сочетании с клопидогрелом оценивали влияние предварительного (за 1 ч до травмы) введения ФМ в дозе 0,25 мг/кг в сравнении с применением транексамовой кислоты (ТК). Учитывались показатели коагулограммы, данные калиброванной тромбографии и тромбоэластометрии. Проводились гистологические исследования, в т.ч. с окраской на фибрин.

Результаты и обсуждение. Индексированная коагулопатия верифицировалась по факту снижения АДФ-агрегации тромбоцитов в 4,5 раза ($p=0,001$) в группе плацебо, в 3,0 раза ($p<0,00001$) в группе с ТК и в 16,6 раза ($p=0,001$) в группе с ФМ. Установлено, что ФМ в сравнении с плацебо при в/в введении за 1 ч до травмы способен профилактировать возникновение тяжелое кровотечение, связанное с травмой на фоне приема антиагрегантов. Так, объем кровопотери в сравнении с группой плацебо после введения ФМ снижался

в 6,7 раза ($p=0,00002$), а при использовании ТК — в 2,5 ($p=0,005$). Гемостатические эффекты ТК реализовывались на фоне смещения гемостатического равновесия в сторону усиления фибринообразования, о чем свидетельствовало увеличение уровня D-димера в плазме крови в 3,3 ($p=0,010$) раза. Применение ФМ не сопровождалось сколько-нибудь значимыми изменениями по содержанию D-димера при тромбоэластометрии. Кроме того, ФМ не вызывал усиление генерации тромбина данными. Гемостатический эффект ТК обеспечивался на раневой поверхности за счет увеличения толщины как тромботических осложнений, так и самих нитей фибрина (в сравнении с группой плацебо: в 2,9 раза, $p<0,001$ и в 1,7 раза, $p=0,001$, соответственно). При использовании ФМ морфологически в зоне травмы определен максимальный прирост толщины тромботических масс и нитей фибрина по сравнению с данными по другим группам животных. В группе с ФМ количество тромбоцитов в мазках, полученных из раневой крови, снижалось на 17,2% в сравнении с венозной кровью ($p<0,021$), тогда как в группе с ТК, данный показатель не изменился.

Заключение. Показано, что ФМ способствует перераспределению тромбоцитов между системным кровотоком, прираневыми сосудами и раневой кровью, предполагается наличие рецепторно-опосредованного привлечения тромбоцитов за счет ФМ в прираневых сосудах. Таким образом, ФМ может рассматриваться как потенциальное безопасное и эффективное гемостатическое средство системного действия.

Моор Ю. В.

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДОНОРОВ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ НСО Новосибирский клинический центр крови

Введение. Регистр потенциальных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (КМ и ГСК) ГБУЗ НСО НКЦК создан в 2016 г. как локальный регистр, в 2022 г. вошел в состав Федерального регистра доноров КМ и ГСК. Основу новосибирского регистра составили регулярные безвозмездные доноры, добровольно вступившие в регистр, имеющие более трех донаций в течение последних двух лет, не имеющих медицинских противопоказаний к донорству ГСК, в возрасте 25–45 лет, преимущественно мужского пола.

Цель работы. Изучить профиль и особенности распределения HLA-генов у доноров Новосибирской области.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов HLA-типирования 2237 доноров, подписавших соглашение на вступление в регистр. Типирование осуществлялось стандартными методиками в низком разрешении. 1506 донорам типирование проведено по 4 локусам (HLA-A, -B, -C, -DRB1), 731 донорам — по 5 локусам (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1).

Результаты и обсуждение. На 01.01.2023 г. в регистр НКЦК вступили 2237 доноров, из которых мужчин — 74,21% (1660 человек), женщин — 25,79% (577 человек). Медиана возраста доноров — 30,5 года. Донорский контингент Новосибирского регистра характеризуется неоднородностью распределения HLA-аллелей: определены аллельные группы, характеризующиеся максимальными и минимальными частотами встречаемости. Наибольшей частотой встречаемости характеризуются аллельные варианты локуса HLA-A, такие как HLA-A*02, *03, *01, с частотой выявления 49,9%, 25,7%, 22,5% соответственно; наиболее распространенными аллельными вариантами локуса HLA-B являлись HLA-B*07,

*35, с частотой выявления 23,5%, 20,0%, соответственно. В локусе HLA-C наиболее распространенными являлись HLA-C *07, *04, с частотой выявления 48,1%, 24,6%, соответственно. Среди аллельных вариантов локуса HLA-DRB1 с одинаковой частотой выявления встречались варианты HLA-DRB1*07 (27,0%), *01 (26,3%). В локусе HLA-DQB1 выявлено 5 аллельных вариантов без достоверной разницы по распределению. Выявлены и редкие варианты аллельных групп HLA, такие как HLA-A*43, -A*74, HLA-B*42, -B*67, частота выявления которых у новосибирской популяции доноров составила менее 1,0%. При этом обращает на себя внимание большая распространенность у новосибирских доноров некоторых аллельных вариантов генов, характеризующихся низкой частотой встречаемости в других локальных регистрах. Так, например A*69 выявлен у 7 доноров, B*51 — у 171 донора, B*48 — у 17 доноров, HLA-B*58 — у 41, также у новосибирских доноров более широко представлены аллели крайне редкие для других локальных регистров нашей страны, к которым относятся B*51, B*58, частота встречаемости которых в настоящем исследовании составила 9% и 2,1% соответственно. Значимых отличий по частоте встречаемости аллельных вариантов локуса HLA-C и HLA-DRB1 с другими локальными регистрами РФ в настоящем исследовании не получено.

Заключение. Распределение генных частот аллельных групп изученных локусов HLA у доноров новосибирского регистра в целом соответствует профилю доноров, проживающих в РФ и Европе, и новосибирские доноры не отличаются большим разнообразием групп HLA-аллелей, однако выявлены характерные особенности региона в распределении частоты встречаемости аллельных вариантов HLA.

Моор Ю. В., Казакова И. П.

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ АКТИВИРОВАННЫХ ДОНОРОВ ГСК

ГБУЗ НС «Новосибирский клинический центр крови»

Введение. На базе ГБУЗ НСО НКЦК с 2016 г. функционирует локальный регистр доноров КМ и ГСК, который входит в состав федерального регистра (до 2023 г. входил в структуру BMDS).

Цель работы. Провести анализ структуры активированных доноров, вступивших в новосибирский регистр КМ и ГСК.

Материалы и методы. Данные информационной системы BMDS, результаты типирования и обследования доноров.

Результаты и обсуждение. За период с 2017–2023 гг. на предварительную активацию новосибирских доноров от трансплантационных центров (ТЦ) поступило 66 заявок (2,95% от всех доноров регистра, на 01.01.2023 г. — 2237 чел.), из которых выполнены 58 заявок, что составило 88% от всех предварительных заявок (доноры подтвердили согласие на донацию, сдали образец крови для повторного типирования), оказались невыполненными — 8 заявок (12%). Причины неисполнения заявок: положительные результаты скрининга на гемотрансмиссивные инфекции — 2; переезд в другой регион — 3; абсолютные противопоказания к донорству — 2; отзыв соглашения (прекращение обработки персональных данных) — 1. Все доноры исключены из регистра. Для предварительно активированных доноров ($n=58$) проведен анализ частоты встречаемости фенотипов доноров, оценка количества полностью совместимых доноров, при предварительном поиске в других локальных регистрах, входящих в состав BMDS. Число полностью совместимых доноров, подбираемых при предварительном поиске в BMDS для всех предварительно активированных доноров, составило от 1 до 155, среднее значение — 14,06, медиана — 4, мода — 2; для окончательно активированных доноров ($n=9$) составляло от 1 до 50, среднее значение — 10,77,

медиана — 3. Число доноров, имеющих 1 расхождение по генам HLA (mismatch) для всех предварительно активированных доноров ($n=58$) составило от 4 до 793, среднее значение — 111,06, медиана — 63,5, мода — 28; для окончательно активированных доноров ($n=9$) составляло от 17 до 403, среднее значение — 87,66, медиана — 29. Также проведен анализ структуры предварительно активированных доноров ($n=58$): из 19 полностью совместимых доноров (10/10), донацию выполнили 9 доноров (15,52%), 10 доноров отклонены ТЦ по причине-найден другой совместимый (альтернативный) донор; временные медицинские отводы установлены для 6 доноров (10,3%); в 18 случаях выявлено расхождение после типирования в высоком разрешении, из которых аллельная несовместимость — 7 случаев, mismatch — 11 случаев (все случаи-расхождение в генах HLA-DQB1 (8/10,9/10) с результатами типирования по 4 генам HLA-A,-B,-C,-DRB1), т.е. достоверно значимое количество доноров 11 из 18 ($p<0,01$) имело расхождение с пациентами по генам HLA-DQB1, несмотря на полную идентичность по остальным HLA-генам.

Заключение. Представленные данные демонстрируют, что новосибирские доноры в федеральном регистре являются носителями как крайне редких фенотипов, встречающихся в единственном или единичных экземплярах, так и распространенных, часто встречающихся в Российской Федерации, фенотипов. При активации доноров трансплантационные центры учитывают логистику доставки трансплантата, предпочитая активировать доноров, проживающих максимально близко к трансплантационному центру или альтернативных. При включении в регистр, доноров необходимо типировать по одинаковому количеству HLA-генов с пациентами.

Мотин Ю. Г.¹, Мамаев А. Н.¹, Кошечев И. В.¹, Мотина Н. В.², Рудакова Д. М.¹

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛОТНЫХ ГРАНУЛ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ КРОВОТОЧИВОСТЬЮ

¹КБУЗ «Краевая клиническая больница», ²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Одним из компонентов грануломера тромбоцитов являются плотные гранулы, получившие свое название в первую очередь из-за высокого содержания в них ионов кальция и фосфора, обеспечивающих высокую электронную плотность. Также они содержат множество других низкомолекулярных соединений (аденозиндифосфат, аденозинтрифосфат, серотонин, полифосфаты), играющих регуляторную роль в реакциях высвобождения при активации тромбоцитов. Недостаточное содержание плотных гранул, их морфофункциональную неполноценность в настоящее время называют дефицитом плотных гранул (ДПГ), который проявляется кровоточивостью микроциркуляторного типа, сходной с клиническими проявлениями болезни Виллебранда. Определение количества плотных гранул играет существенную роль в установлении нарушения функции тромбоцитов, поскольку вероятно до 30% пациентов с дефицитом пула хранения могут иметь нормальные показатели агрегации тромбоцитов и высвобождения АТФ.

Цель работы. Определить морфологические особенности плотных гранул тромбоцитов у пациентов с ДПГ.

Материалы и методы. Для реализации цели исследования проводили электронно-микроскопическое исследование богатой тромбоцитами плазмы по методике J. White у 10 пациентов с рецидивирующими геморрагиями различной локализации (ISTH BAT: Me=5,8; Q25=4; Q75=8). Плотными гранулами считали типичные электронноплотные образования округлой формы, а также с «хвостами» или «в виде кошелька», которые большинство лабораторий NASCOLA расценивают как плотные -гранулы (Hayward C.P.

и др., 2012). Электронноплотные образования средней и низкой электронной плотности, небольших размеров или в виде «цепочек» не интерпретировались как плотные -гранулы и исключались из подсчета. Морфометрические исследования проводили с использованием программной оболочки ITEM микроскопа Libra 120 (Carl Zeiss, Germany). Результаты работы представлены в виде значений $\bar{X}$ (средняя арифметическая) $\pm$ SD (стандартное отклонение).

Результаты и обсуждение. При исследовании в просвечивающем электронном микроскопе плотные гранулы имели вид округлых, овальных или отростчатых структур высокой электронной плотности с равномерным контрастированием, располагались по всей площади тромбоцитов. Среднее количество плотных гранул составляло $4,09 \pm 0,82$, что в соответствии с данными J.G. Brunet и др. (2018) соответствовало умеренному дефициту пула хранения. Среди плотных гранул преобладали образования округлой формы, их количество составляло $87,3 \pm 3,5\%$, гранулы имели значительную вариативность размеров, располагались диффузно по всей площади грануломера. Отростчатые гранулы и гранулы в «виде кошелька» встречались значительно реже — $8,4 \pm 2,4\%$ и $4,3 \pm 2,3\%$ соответственно и располагались преимущественно в периферических участках грануломера.

Заключение. При ДПГ наблюдается снижение количества плотных гранул с преобладанием в их структуре гранул округлой формы; другие варианты (отростчатые и гранулы в «виде кошелька») составляют меньшую часть пула хранения и занимают преимущественно периферические зоны грануломера.

Мустяцэ В. Г.¹, Кирка В. С.², Виноградов И. Б.³, Голуб А. Н.³, Мустяцэ Л. З.², Сгибнева-Бобейко Н. В.³, Чебану И. В.³, Уреску Д. С.³

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И МЕНЕДЖМЕНТ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

¹Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, Институт онкологии, ²Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, ³Институт онкологии

Введение. Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространенным типом лейкоза в Западной Европе и Северной Америке. ХЛЛ в основном поражает пожилых людей и может протекать бессимптомно в течение многих лет. Он характеризуется значительным бременем болезни (ББ) в поздних стадиях и различными результатами лечения в зависимости от стадии и молекулярно-генетического профиля заболевания.

Цель работы. Целью исследования была оценка эпидемиологических, клинических и лабораторных паттернов ХЛЛ, а также опций в лечении этой лимфолипролиферативной опухоли.

Материалы и методы. Мы провели обсервационное, описательное и когортное исследование. Стадию ХЛЛ определили в соответствии с критериями системы стадирования Binet. Диагноз подтвержден согласно критериям IWCLL на основании общего анализа крови с выявлением лимфоцитоза $\geq 5 \times 10^9/\text{л}$, исследованием аспирата костного мозга с лимфоцитарной инфильтрацией $\geq 30\%$ и иммунофенотипирования. Наблюдение за пациентами проводилось в многопрофильном онкологическом центре и было связано со стационарным и амбулаторным лечением. В исследование были включены 110 пациентов с ХЛЛ, проходивших лечение в Институте онкологии Молдовы в период с 2015 по 2022 г. Были изучены ретроспективные и проспективные когорты пациентов. Применялись следующие противоопухолевые схемы: монотерапия хлорамбуцилом и ритуксимабом, R-CHOP, R-COP, RFC, R-CVCP. 43,64% пациентов со стадией А не нуждались в противоопухолевом лечении. Использовались следующие методы исследования: эпидемиологический, описательная и сравнительная статистика, анализ больших данных. Частота полного и частичного

ответа оценивала краткосрочные результаты, а общая выживаемость (ОВ) — отдаленные результаты.

Результаты и обсуждение. ХЛЛ диагностирован у 33 (30%) больных из северных районов, у 15 (14%) из южных районов и у 58 (53%) — из центральных районов республики. Только 4 (3%) случая ХЛЛ выявлены в районах Приднестровья. 59 (53,64%) впервые выявленных больных проживали в городской местности, а 51 (46,36%) — в сельской местности. Наиболее многочисленные возрастные категории составили пациенты 65–74 (38 (34%)) и 55–64 (41 (37%)) лет. Заболеваемость ХЛЛ среди мужчин (65 (59,3%)) была выше, чем среди женщин (45 (40,7%)) ($p < 0,05$). Из 110 пациентов пенсионерами были 56 (50,91%), 19 (17,27%) имели инвалидность, 35 (31,82%) работали. Стадию А диагностировали у 70 (63%) пациентов, а стадию В — у 39 (35%). Аутоиммунная тромбоцитопения развилась в 23 (21,81%) случаях, аутоиммунная гемолитическая анемия — в 28 (24,45%), инфекционные осложнения — в 12 (11,81%). Схема RFC оказалась наиболее эффективной в плане получения полного ответа (88,89%) и достижения высокой общей 5-летней выживаемости (84,35%). Пятилетняя выживаемость была значительно выше ($p < 0,05$) у пациентов со стадией В (80,33%) по сравнению со стадией С (66,67%).

Заключение. Эпидемиологический профиль ХЛЛ включил преобладание городского населения из центральных районов Молдовы, мужского пола и пациентов старше 55 лет. Схема RFC оказалась более эффективной в плане получения полного ответа и достижения высокой общей выживаемости. Аутоиммунные и инфекционные осложнения являются частыми проявлениями ХЛЛ, особенно в стадии В.

Мустяцэ В. Г.¹, Стратан В. Г.², Мереуцэ И. Е.³

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ И РЕФРАКТЕРНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ: БИОХИМИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

¹Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, Институт онкологии, ²Институт онкологии, ³Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, Институт физиологии и санокреатологии

Введение. По данным современных литературных источников хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) составляет около 20% случаев всех лейкозов у взрослых и в поздних стадиях характеризуется рецидивирующим течением, тяжёлыми осложнениями и выраженным бременем заболевания. Биологическое значение мутаций T315I и K222R/665A гена *BCR-ABL1* и уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) является предметом исследований в рецидивирующих и рефрактерных случаях с целью оптимизации терапевтических подходов, преодолевающих резистентность к ингибиторам тирозинкиназы (ИТК).

Цель работы. Целью представленного исследования было выявление биологической значимости лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мутаций T315I и K222R/665A, а также оценить их влияние на подходы к лечению и прогноз при впервые диагностированном и рецидивирующем ХМЛ.

Материалы и методы. В наше обсервационное и когортное исследование были включены 32 пациента с различными фазами ХМЛ, которые наблюдались и лечились в Институте онкологии Молдовы в период с 1995 по 2022 год. Были собраны образцы венозной крови для анализа на ЛДГ и молекулярного скрининга на мутации T315I и K222R/665A гена *BCR-ABL1* с целью оценки их биологической и прогностической значимости. Пациенты с ХМЛ получали лечение 1-й и 2-й линии ИТК, циторедуктивную химиотерапию алкилирующими агентами и антиметаболитами. Выбор поколения ИТК осуществлялся в соответствии с гематологическим и молекулярным ответом. При проведении качественно-количественных исследований был выполнен нарративный синтез литературных данных.

Результаты и обсуждение. Возраст больных колебался от 20 до 67 лет (в среднем $52,6 \pm 2,14$). Диагноз ХМЛ установлен в поздней хронической фазе у 30 (93,8%) больных. PCR в режиме реального времени выявила транскрипт p210 химерного гена *BCR-ABL* во всех случаях с диапазоном 14–100% и медианным значением $74,63 \pm 3,19\%$. Уровень ЛДГ при постановке диагноза колебалась в пределах 169–2429 U/L и был повышен у 20 (62,5%) больных, особенно в случаях с лейкоцитозом более $100 \times 10^9/\text{л}$. Полный цитогенетический и глубокий молекулярный ответы на фоне лечения ИТК разных поколений зарегистрирован в 23 (71,9%) случаях, в том числе в 4 случаях с мутацией T315I. Рецидивы возникли у 11 (55,0%) больных с исходно повышенными значениями ЛДГ, у 6 (60%) больных с мутацией T315I и в одном случае с мутацией K222R/665A. У одного (3,7%) пациента с исходно повышенным уровнем ЛДГ и мутацией T315I развилась острая фаза, и после лечения понатинибом был достигнут лишь частичный гематологический ответ. Выживаемость больных от начала заболевания варьировала от 32 до 259 мес (в среднем $98,72 \pm 4,51$).

Заключение. Повышенные значения ЛДГ могут указывать на активность ХМЛ при постановке диагноза и при рецидиве. Мутации T315I и K222R/665A, а также повышенные значения ЛДГ были связаны с более высокой частотой рецидивов и резистентностью к иматинибу. Хотя понатиниб был разработан как мощный ИТК, который может ингибировать важные мутации киназного домена, по данным литературы его активность против мутации T315I оказалась умеренно сниженной по сравнению с активностью в отношении нативных транскриптов *BCR-ABL1*.

Накастоев И. М., Гальцева И. В., Спицын В. К., Давыдова Ю. О., Байтерякова О. Н., Капранов Н. М., Гапонова Т. В.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Единственным методом длительного хранения стволовых клеток является криоконсервация. Одним из этапов процесса криоконсервации является подготовка полученной клеточной суспензии, включающая центрифугирование и разделение на несколько криоконтейнеров (при планировании 2 и более трансплантаций). По данным литературы хранение лейкоконцентрата до 72 часов при температуре от +2 до +4 °С, не оказывает негативного влияния на качество трансплантата. В 2022 году в ФГБУ «НМИЦ гематологии» при недостаточном количестве CD34⁺ клеток, полученных за один день сбора, мы смешивали лейкоконцентраты, полученные в течение 2–3 дней сбора в один криоконтейнер перед заморозкой.

Цель работы. Оценить влияние дополнительных манипуляций в виде смешивания лейкоконцентратов, полученных в течение нескольких дней сбора на выживаемость криоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Материалы и методы. В анализ было включено 32 криоконтейнера заготовленных в течение нескольких дней и смешанных в один криоконтейнер перед криоконсервацией и 42 криоконтейнера, заготовленных за один день. Все исследованные образцы были до 1 года хранения. Методом проточной цитометрии было проанализировано количество ядросодержащих клеток (ЯСК), процент и абсолютное содержание нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и CD34⁺ клеток. Жизнеспособность оценивали с использованием красителя 7-аминоактиномицина D. Жизнеспособные клетки рассчитывали по отношению к общему количеству соответствующих клеток.

Результаты и обсуждение. Средняя выживаемость всех ЯСК составила 66,6% (34–91) для образцов, полученных из смешанных криоконтейнеров и 77% (32–99) для заготовленных за один день ($P=0,068$). При распределении средней выживаемости по различным популяциям лейкоцитов получены следующие данные: средняя выживаемость нейтрофилов составила 35% (4–70), моноцитов 80% (38–97), лимфоцитов 78% (27–98), стволовых клеток 79% (16–99,5) для смешанных лейкоконцентратов и 31% (5–73), 87% (58–98), 92% (75–99) и 94 (81–99,5) соответственно для заготовленных за один день. Статистически достоверная разница ($p<0,05$) получена для моноцитов, лимфоцитов и стволовых клеток, которые значимо хуже выживают при использовании смешивания клеток, полученных в течение нескольких дней сбора.

Заключение. По результатам, проведенных ранее исследований, хранение лейкоконцентрата при температуре от +2 до +4 °С в течение 48–72 часов не приводило к снижению выживаемости клеток. В нашем исследовании срок хранения перед криоконсервацией не превышал допустимых значений. По данным некоторых исследований высокая концентрация ЯСК в полученном лейкоконцентрате может оказывать негативное влияние на выживаемость клеток. Возможно сочетание таких факторов как высокая плотность ЯСК, хранение без заморозки более 24 часов и дополнительные манипуляции перед замораживанием (переливание в криоконтейнер, центрифугирование, разделение) приводят к апоптозу части клеток, что может приводить к запуску различных путей апоптоза в других клетках.

Накастоев И. М., Гальцева И. В., Спицын В. К., Давыдова Ю. О., Байтерякова О. Н., Егорова Е. К., Гапонова Т. В., Капранов Н. М.

ВЛИЯНИЕ СРОКОВ ХРАНЕНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК НА ИХ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является важным этапом лечения многих гематологических заболеваний. В некоторых случаях, полученные ГСК переливают не сразу после заготовки, а через несколько месяцев или даже лет. Единственным методом, позволяющим хранить лейкоконцентрат в течение нескольких лет, является криоконсервация. Криоконсервация это процесс низкотемпературного хранения клеток с возможностью восстановления их биологических функций после размораживания. В литературе есть сведения об успешном использовании стволовых клеток после 18 лет хранения. В то же время есть исследования, демонстрирующие негативное влияние длительного хранения на качество трансплантата.

Цель работы. Оценить влияние длительных (более 5 лет) сроков хранения на выживаемость криоконсервированных ГСК.

Материалы и методы. В анализ было включено 33 криоконтейнера со сроком хранения от 5 до 13 лет и 80 криоконтейнеров не более 1 года хранения. Во всех случаях криоконсервация проводилась с использованием диметилсульфоксида в концентрации 7%. Методом проточной цитометрии проанализировали количество ядросодержащих клеток (ЯСК) в образцах, процент и абсолютное содержание CD34⁺ клеток, а также долю нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов от всех ЯСК. Жизнеспособность оценивали так же методом проточной цитометрии с использованием

красителя 7-аминоактиномицина D. Жизнеспособные клетки рассчитывали по отношению к общему количеству соответствующих клеток.

Результаты и обсуждение. Выживаемость всех ЯСК составила 61,5% (16–95) при сроке хранения более 5 лет и 77% (32–99) при сроке хранения до 1 года ($P=0,003$). Выживаемость нейтрофилов составила 26% (4–55), моноцитов 79% (39–97), лимфоцитов 83% (60–96) и CD34⁺ клеток 75% (17–96) при хранении более 5 лет и 31% (5–73), 89% (58–98), 92% (75–99) и 94% (81–99,5) соответственно для клеток, хранившихся менее 1 года. По данным литературы известно, что нейтрофилы значительно хуже переносят криоконсервацию чем другие популяции лейкоцитов. В нашем исследовании мы также получили значимое снижение выживаемости нейтрофилов по сравнению с другими популяциями клеток, однако, это не зависит от сроков хранения ($p=0,34$). Статистические различия по срокам хранения получены для выживаемости стволовых клеток ($p<0,001$), лимфоцитов ($p<0,01$) и моноцитов ($p=0,045$).

Заключение. Известно, что криоконсервация приводит к повреждению клеток. В литературе противоречивые данные относительно влияния сроков хранения на выживаемость ГСК. В результате нашего исследования мы установили, что длительный срок хранения приводит к достоверному снижению выживаемости CD34⁺ клеток лимфоцитов и моноцитов.

Наумова К. В., Гриценко Т. А., Носков К. К., Миронова Т. П., Самойлова Е. В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГИПЕРГОМОЦИТЕИНЕМИИ

ФГБОУ «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Введение. Развитие сосудистых заболеваний, связанных с гипергомоцистеинемией, можно предотвратить с помощью лечения фолиевой кислоты и витаминами B₆ и B₁₂. Однако клиническая картина некоторых патофизиологических состояний, вызванных гипергомоцистеинемией, может быть довольно тяжелой и необратимой.

Цель работы. Представить клинический случай развития осложнений гипергомоцистеинемии у пациента 40 лет.

Материалы и методы. Изучены материалы истории болезни, амбулаторной карты и проведенных дополнительных методов исследования.

Результаты и обсуждение. Пациент В., 40 лет поступил в отделение гематологии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ с жалобами на общую слабость, одышку, тяжесть в груди и чувство сердцебиения. В анамнезе: в 2009 г. — ТЭЛА, тромбоз вен нижних конечностей. Пациент был дообследован, выявлены генетические мутации гемостаза (MTHFR — гетерозигота, PAI-1 — гетерозигота) и высокий уровень гомоцистеина. Принимал варфарин (целевые значения МНО были достигнуты), фолиевую кислоту (5–10 мг/сут.), витамины группы В. В связи с рецидивирующими кишечными кровотечениями варфарин заменен на ривароксабан 20 мг/сут. В 2014 г. — мезентериальный тромбоз с резекцией части тонкой кишки. Ухудшение самочувствия с июня 2023 г., когда появились вышеописанные жалобы. Уровень гомоцистеина составил 182,9 мкмоль/л, диагностирован тромбоз БПВ правой нижней конечности. Назначен ривароксабан 15 мг 2 раза в сут. Госпитализирован в отделение гематологии в августе 2023 г. Пациент отрицает курение, прием алкоголя. При аускультации — ослабленное везикулярное дыхание, зафиксирована одышка. В биохимическом анализе крови: уровень гомоцистеина 194 мкмоль/л. КТ-ангиография легочной артерии: ТЭЛА мелких нижнедолевых ветвей слева. ЭхоКГ: систолическое давление в легочной артерии — 37 мм рт. ст. ФВ ЛЖ по Симпсону — 58%. При УЗИДГ сосудов: неокклюзирующий тромбоз портальной вены. Признаки ПТФБ селезеночной

вены. Признаки портальной гипертензии; ПТФБ глубоких вен левой нижней конечности в стадии частичной реканализации, явления интерстициального отека на уровне голени слева. Поставлен диагноз: Мультифакториальная тромбофилия генетическая (MTHFR — гетерозигота, PAI — гетерозигота) гематогенная (гипергомоцистеинемия). Состояние после перенесенной ТЭЛА, тромбоза вен левой нижней конечности (2009 г.). Состояние после мезентериального тромбоза с резекцией части тонкой кишки (2014 г.). Тромбоз БПВ правой нижней конечности от 05.07.2023. ТЭЛА мелких ветвей слева 07.08.2023. 60 баллов по PESI. Легочная гипертензия. Подострое легочное сердце. ДН0. Пациенту назначен: дабигатран 150 мг 2 раза в сут., ангиовит 5 мг 2 раза в сут., плазмаферез. Несмотря на проводимую терапию, состояние пациента прогрессивно ухудшалось. Исходом госпитализации явилась смерть пациента.

Заключение. Данный клинический случай интересен многообразием клинических проявлений гипергомоцистеинемии и её осложнений в виде повреждения жизненно-важных органов и относительно удовлетворительным состоянием пациента на протяжении длительного времени. Таким образом, гипергомоцистеинемия требует незамедлительной диагностики для своевременного начала адекватной терапии и профилактики гемодинамических и органных осложнений.

Неведрова О. Е.¹, Баранникова Л. В.¹, Белозерская Г. Г.¹, Момот А. П.², Кабак В. А.¹, Логвинова Ю. С.¹, Калелова А. В.¹,
Голубев Е. М.¹, Росса А. А.¹

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЛОКАЛЬНЫХ ПОКРЫТИЙ НА ИХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Массивные посттравматические кровотечения являются наиболее частой причиной смерти на поле боя и второй по значимости причиной смерти от догоспитальной травмы среди гражданского населения. Перспективными для исследования и последующего внедрения в производство являются гемостатические полимерные покрытия в форме губки и плёнки.

Цель работы. Оценка влияния различных концентраций растворителя и гемостатически активных добавок на гемостатическую активность и физико-химические свойства покрытий в форме губки и плёнки на основе хитозана.

Материалы и методы. Для изготовления исследуемых покрытий использовались растворы хитозана (Х) с массовой долей 1,0%, в качестве растворителя применяли 0,5% и 3,0% уксусную кислоту (Ук), измерены pH и вязкость растворов. На основании данных растворов были изготовлены экспериментальные образцы покрытий в форме губки и плёнки с введением в их состав гемостатически активных добавок. Для покрытий в форме губки изучена оптическая микроскопия. Значения физико-химических параметров определяли построением кинетических кривых водопоглощения. Гемостатическую активность (ГА) всех покрытий определяли посредством измерения времени остановки кровотечения и объёма кровопотери.

Результаты и обсуждение. Эксперименты *in vivo* показали, что все покрытия обладают ГА. Показано влияние изменений концентраций тромбина и растворителя в составе покрытий в форме губки на их структурно-функциональные свойства и ГА в условиях капиллярно-паренхиматозного кровотечения, а также влияние введения микро- и наночастиц оксидов железа (НЧ) в покрытия в форме плёнки на ГА.

Заключение. В работе измерены pH и вязкость растворов, на основании которых получали гемостатические покрытия в форме губки и плёнки. Для покрытий в форме губки с помощью оптического микроскопа показано, что увеличение концентрации Ук и введение тромбина не влияет на макропористую структуру губок. Основной объём покрытий составляют поры, образованные лентовидным полимерным каркасом, на котором нет неровностей или выпуклостей, что свидетельствует о равномерном распределении добавок в исследуемых губках. Введение тромбина в губки на основе 1% Х в 3,0% Ук не эффективно. Выявлена взаимосвязь между значениями гемостатической активности локальных покрытий на основе хитозана в Ук *in vivo* при их аппликации на раневую поверхность печени кролика и физико-химическими показателями *in vitro*. Проведение исследований *in vivo* и *in vitro* интересно и необходимо для сравнительной оценки структурного состояния и механизма действия новых гемостатических средств локального действия. Для покрытий в форме плёнки показано, что большинство покрытий на основе 1,0% Х с добавлением микро- и наночастиц оксидов железа не способны эффективно останавливать кровотечение. Большой разброс экспериментальных данных был связан со слабыми адгезивными свойствами плёнок на раневой поверхности и различным темпом кровотечения. В ходе экспериментов наблюдалось подтекание крови изпод края плёнок. Тенденция к увеличению гемостатической активности была отмечена только у образцов Х (300 кДа) 1,0% + НЧ-29 (25 мг) и Х (500 кДа) 1,0% + НЧ-29 (50 мг) (79,80±12,90% и 75,78±12,66% соответственно).

Никитина Т. П.¹, Мельниченко В. Я.², Федоренко Д. А.², Саржевский В. О.², Банникова А. Е.², Богатырев В. С.², Мамедова А. А.²,
Мочкин Н. Е.², Панченко А. К.², Рукавицын А. А.², Самойлова А. А.², Шорохов Н. С.², Порфирьева Н. М.³, Ионова Т. И.¹

РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ ЭЛЕКТРОННОГО ДНЕВНИКА САМОЧУВСТВИЯ ПАЦИЕНТА «ЭД-САМ» ДЛЯ МОНИТОРИНГА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, ²Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ³Международный центр исследования качества жизни

Введение. Оценка качества жизни является одной из составляющих пациент-ориентированной медицинской помощи и направлена на получение от пациента информации об изменении его состояния в процессе лечения.

Цель работы. Цель исследования — разработка и апробация электронного приложения для мониторинга качества жизни и симптомов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получающих высокотехнологичную медицинскую помощь (ВМП).

Материалы и методы. В исследовании участвовали взрослые пациенты, получающие плановую ВМП в отделении гематологии и клеточной терапии НМХЦ им. Н.И. Пирогова. С использованием защищенного интернет-ресурса пациенты заполняли приложение «Электронный дневник самочувствия пациента» (ЭД-Сам) при поступлении, выписке из стационара и дистанционно после выписки. ЭД-Сам разработан на основании опросников НМ-PRO и HADS. Опросник НМ-PRO состоит из 24 вопросов для оценки качества жизни онкогематологических больных и включает 4 шкалы — физическое (ФФ), эмоциональное (ЭФ), социальное (СФ) функционирование и режим приема пищи и питья (РПП). Также имеется 18 вопросов для оценки симптомов. На основании шкал и суммарных баллов определяется уровень нарушения качества жизни/влияния симптомов — чем выше балл, тем больше уровень нарушения. HADS включает 14 вопросов для выявления пограничного/повышенного уровня тревоги/депрессии ($>7/21$ баллов). Данные обрабатывались с помощью методов описательной статистики.

Результаты и обсуждение. Разработанное приложение ЭД-Сам апробировано в выборке 91 пациента с онкогематологическими заболеваниями: средний возраст — $44,0 \pm 12,9$ года, 53% — женщины. По диагнозам пациенты распределились следующим образом: лимфома Ходжкина (ЛХ) — 44%, множественная миелома (ММ) — 32%,

неходжкинская лимфома (НХЛ) — 24%. При поступлении у 43 (47%) пациентов установлено значительное нарушение качества жизни и/или значительное влияние симптомов на их состояние. В большей степени было нарушено ЭФ ($33,3 \pm 19,8$), нарушения ФФ ($28,4 \pm 21,9$) и РПП ($27,2 \pm 27,2$) менее выражены, нарушение СФ незначительно ($11,6 \pm 16,6$). У 26% пациентов имелся пограничный/повышенный уровень тревоги/депрессии. В повторном заполнении опросников приняли участие 70 пациентов, в том числе, 14 — дистанционно. Из 14 пациентов у 5 зарегистрировано ухудшение разных аспектов качества жизни после выписки, у 8 — нарастание симптомов; у 7 — усиление тревоги/депрессии. В рамках апробации 21 пациент при выписке был опрошен в отношении его мнения о приложении — все пациенты отметили положительное впечатление об ЭД-Сам; 81% — его удобство, понятность, полезность и готовность к его регулярному заполнению. Лечащие врачи имели возможность мониторить изменения разных аспектов качества жизни и психологических проблем их пациентов по данным, поступающим к ним в виде графиков и комментариев пациентов.

Заключение. Разработанное электронное приложение ЭД-Сам апробировано в выборке онкогематологических больных, продемонстрированы его возможности для мониторинга качества жизни, симптомов и психологических проблем у пациентов во время их пребывания в стационаре и дистанционно после выписки.

Овсепян В. А., Дьяконов Д. А., Фокина Е. С.

ПЕРСИСТЕНЦИЯ КЛОНАЛЬНОГО ГЕМОПОЭЗА В КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА»

Введение. У части больных острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), достигших клиничко-гематологической ремиссии, наблюдается персистенция клонального гемопоэза (КГ), связанного с мозаичными хромосомными аномалиями, ассоциированными у пожилых людей с худшими результатами терапии. В этой связи особый интерес представляют собой имеющиеся в научной литературе единичные сведения о персистенции делеции гена ATM во время ремиссии у больных ОМЛ.

Цель работы. Оценить морфологический и цитогенетический статус костного мозга больной М2-вариантом ОМЛ с персистенцией КГ, связанного с делецией в хромосомном сегменте $11q22.3-q23.1$, включающем в себя ген ATM, после 2 курсов индукционной химиотерапии по схеме «7+3».

Материалы и методы. Диагноз больной Б. и морфологический статус костного мозга после 2 курсов индукционной химиотерапии установлен на основании цитологического и цитохимического исследования мазков костного мозга. Цитогенетический статус костного мозга после 1 курса индукционной терапии определен методами стандартного кариотипирования и флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) с применением ДНК-зонда ATM ($11q22$) / GLI ($12q13$).

Результаты и обсуждение. Больной Б., 52 лет, первоначально наблюдавшейся по месту жительства в ГБУЗ «ОКБ» г. Твери, поставлен диагноз «ОМЛ, М2-вариант, высокий риск» в марте 2018 года. После 1 курса индукционной химиотерапии у пациентки достигнута клиничко-гематологическая ремиссия. В связи с принадлежностью больной к группе высокого риска и необходимостью выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК)

пациентка направлена в ФГБУН КНИИГП К ФМБА России в апреле 2018 года. При контрольном обследовании костный мозг характеризовался нормальной клеточностью ($170 \times 109/л$), полиморфностью, наличием всех ростков гемопоэза, содержанием миелобластов, равным 2,8%, лейкоэритробластическим соотношением 1:1 и явлениями мультилинейной дисплазии. Цитологическая картина гемопоэза на фоне лечения ОМЛ соответствовала клиничко-гематологической ремиссии болезни. При цитогенетическом исследовании установлен кариотип $46,XX,del(9)(q22q33),del(11)(q22.3q23.1)[2]/46,XX,del(11)(q22.3q23.1)$, свидетельствующий об отсутствии цитогенетической ремиссии. В результате FISH-исследования в 95% клеток костного мозга зарегистрирована моноклональная делеция в хромосомном сегменте $11q22.3-q23.1$, включающем в себя локус гена ATM. После 2 курса индукционной химиотерапии, по данным миелограммы, диагностировано отсутствие ремиссии заболевания (5,2% миелобластов) с сохранением мультилинейной дисплазии гемопоэза. Вследствие отказа от проведения АТГСК пациентка выписана для продолжения лечения по месту жительства в ГБУЗ «ОКБ» г. Твери. Дальнейшее течение заболевания неизвестно.

Заключение. Наличие высокого процента клеток с затрагивающей ген ATM делецией в период клиничко-гематологической ремиссии ОМЛ после 1 курса индукционной терапии указывает на персистенцию предкового предлейкозного клона с данной аберрацией, который сформировался до появления основного лейкозного клона с $del(9)(q22q33)$. Сочетание $del(9)(q22q33)$ и $del(11)(q22.3q23.1)$ в лейкозных клетках, по-видимому, определяет плохой ответ на лечение ОМЛ.

Осипов А. А., Соколов А. Н., Фидарова З. Т., Лучкин А. В., Семенова А. А., Лукьянова И. А., Котова Е. С., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ АТО+АТРА+БОРТЕЗОМИБ В СОЧЕТАНИИ С ВЕНЕТОКЛАКСОМ И СОРАФЕНИБОМ РАННЕГО НЕЙРОРЕЦИДИВА ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА, РЕФРАКТЕРНОГО К ИНТРАТЕКАЛЬНОМУ ВВЕДЕНИЮ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Поражение центральной нервной системы является редкой формой рецидива, наблюдаемой при ОПЛ. Ни АТРА, ни АТО не проникают через гематоэнцефалический барьер. Бортезомиб, еще один препарат, использующийся в терапии рецидива ОПЛ, также не проникает в ЦНС.

Цель работы. Продемонстрировать эффективность венетоклакса и сорафениба в лечении нейрорецидива ОПЛ.

Материалы и методы. В лечении системного рецидива ОПЛ использовался АТО в дозе $0,15 \text{ мг/кг/сут}$, внутривенно в течение 60 дней, АТРА в дозе $45 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$, внутрь в течение 60 дней, бортезомиб в дозе $1,3 \text{ мг/м}^2$, внутривенно, 1, 4, 8, 11 дни курса. В лечении нейрорецидива ОПЛ использовались метотрексат 15 мг , цитарабин 30 мг , дексаметазон 4 мг интратекально на 6, 8, 13 дни курса, а также венетоклакс

400 мг/сут внутрь с 9 дня курса и сорафениб 400 мг 2 раза в сутки внутрь с 16 дня курса.

Результаты и обсуждение. Больной У., 27 лет, в октябре 2022 года был установлен диагноз ОПЛ, группа низкого риска. Проведено лечение по протоколу mAIDA. В июле 2023 года зафиксирован рецидив с поражением ЦНС, выполнено 12 люмбальных пункций (ЛП) с введением метотрексата, цитарабина и дексаметазона, достигнуто снижение цитоза до 2,7 клеток в микролитре. Бластные клетки костного мозга менее 5%, по данным стандартного цитогенетического исследования t(15;17) не выявлялась, по данным FISH-исследования *PML::RARA* не определялась, однако по данным молекулярного исследования выявлялся химерный транскрипт *PML::RARA*, тип *ber5*, 1,9%. В спинномозговой жидкости (СМЖ) цитоз составлял 66,9 кл. в мкл., бластные клетки — 88%. По данным иммунофенотипирования в СМЖ выявлялись бластные клетки с иммунофенотипом SSChigh CD45low⁺ CD117⁺ CD15low⁺ CD4low⁺ CD33⁺ CD34⁺ CD14⁺ CD7⁺ CD56⁺, соответствующим диагнозу ОПЛ. Больной был начат курс индукционной терапии рецидива ОПЛ по программе АТО + АТРА + бортезомиб, продолжены интратекальные введения метотрексата,

цитарабина и дексаметазона. На 9-й день курса после трех ЛП в СМЖ сохранялся цитоз 31,2 кл. в мкл., бластные клетки — 68%, что говорило о рефрактерности нейрорейкемии к цитостатическим препаратам. В связи с этим к терапии были добавлены венетоклак (на 9 день) и сорафениб (на 16 день), способные проникать в ЦНС, в непрерывном режиме. На 43-й день курса в СМЖ цитоз составил 4,7 кл. в мкл., бластные клетки — 0%. По данным иммунофенотипирования СМЖ на 21-й день курса выявлялись две популяции клеток: бластные клетки с иммунофенотипом SSChigh CD45⁺ CD117⁺ CD15low⁺ CD33⁺ CD4low⁺, и более зрелая популяция миелоидной направленности 37,1% с иммунофенотипом SSChigh CD45⁺ CD15high⁺ CD33low⁺ CD4low⁺ CD117⁺ CD34⁺ CD14⁺ CD7⁺ CD56⁺ CD14⁺. На 31-й день курса по данным ИФТ бластная популяция не определялась, а более зрелая популяция миелоидной направленности составляла только 2%. На второй день после курса обе популяции в СМЖ не определялись, по данным исследования костного мозга была достигнута полная молекулярная ремиссия ОПЛ.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует эффективность венетоклакса и сорафениба в лечении нейрорецидива ОПЛ.

Охота В. К., Данилина А. М., Соколов А. Н., Двирнык В. Н., Захарько Е. И., Кузьмина Л. А., Грибанова Е. О.

СМЕНА ЛИНЕЙНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ БЛАСТНЫХ КЛЕТОК В ПЕРИОД ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Смена линейной принадлежности бластных клеток при остром лейкозе является редким, неблагоприятным событием и встречается в основном в рецидиве заболевания. Большинство случаев приходится на педиатрическую практику, имеются единичные описания у взрослых. Часто трансформация, ассоциированная с перестройками в гене *MLL*, происходит из острого В-лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). Механизмы смены линейной принадлежности до сих пор не изучены.

Цель работы. Демонстрация клинического случая острого лимфобластного лейкоза с мутацией в гене *MLL* со сменой линейной принадлежности бластных клеток в период индукции.

Материалы и методы. В августе 2022 года в НМИЦ гематологии поступил пациент 53 лет с направительным диагнозом острый лейкоз, протекающий с гиперлейкоцитозом 298 тыс/мкл, окклюзионным тромбозом глубоких вен обеих голеней, двусторонней ТЭЛА суб- и сегментарных ветвей. В миелограмме был тотальный бластоз

93%, при цитохимическом исследовании бластные клетки не дифференцированы. Фенотип бластных клеток: CD45low⁺ NG2⁺ CD38⁺ CD15low⁺ CD19⁺ CyCD22low⁺ CyCD79a⁺. Кариотип: 46,XY,t(4;11)(q21;q23)[17]/46,XY[3]. Нейрорейкемии не было. Установлен диагноз В-ОЛЛ, протекающий с мутацией в гене *MLL*.

Результаты и обсуждение. После сеанса лейкафереза пациенту была начата терапия по протоколу ОЛЛ-2016. На 8-й день протокола бластных клеток 36%. На 29-й день протокола появился лейкоцитоз 19 тыс/мкл. В миелограмме бластоз составлял 23%, цитохимически бластные клетки имели моноцитарную направленность. Фенотип бластных клеток был представлен: CD45⁺ HLA-DR⁺ CD38⁺ CD11b(bright)⁺ CD11c⁺ CD13⁺ CD14⁺ CD15low⁺ CD33bright⁺ CD36⁺ CD64bright⁺ Lysozyme⁺ CD4⁺ CD56⁺. Кариотип: 46,XY,t(4;11)(q21;q23)[20]. Мутации в генах FLT3-ITD, NPM1 и CEBPa не выявлены. Основной диагноз был изменен на ОМЛ. Проведено три курса по программам: FLAG-Ida (2) и FLAG-Mito (1), в обе программы был включен венетоклак. После первого курса была достигнута МОБ-негативная ремиссия. За три недели до аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) развился рецидив МОБ. Алло-ТГСК была выполнена от HLA-совместимого родственного донора. Через 5 недель после алло-ТГСК диагностирован развернутый рецидив ОМЛ с экстрамедуллярным поражением. Противорецидивная терапия по программе 7+3 с трансфузией лимфоцитов донора была неэффективна. Пациент погиб от прогрессии ОМЛ.

Заключение. Смена линейной принадлежности бластных клеток является неблагоприятным прогностическим фактором, независимо от периода течения болезни. Высокодозная индукционная терапия с использованием современных таргетных препаратов увеличивает шансы на достижение ремиссии. Выполнение алло-ТГСК пациентам с наличием МОБ сопряжено с риском раннего рецидива.

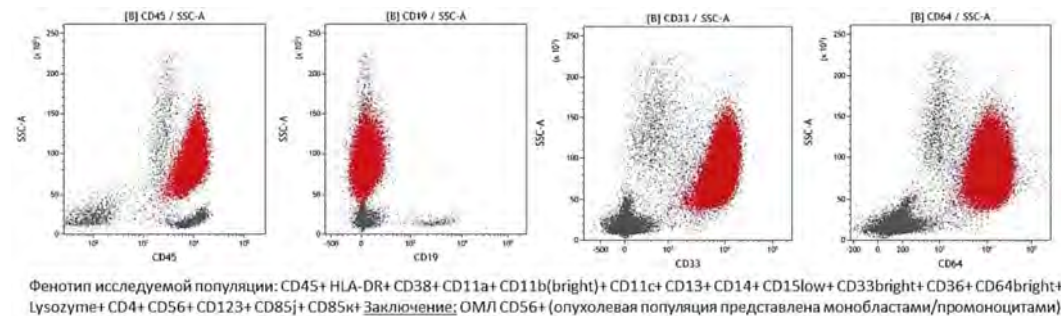


Рис. 1

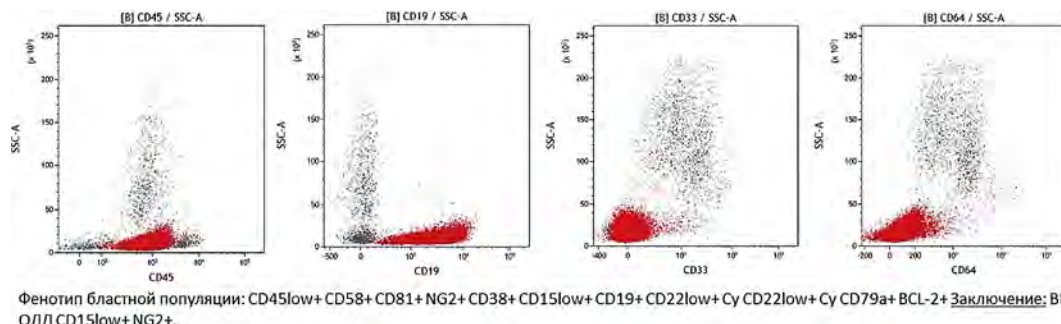


Рис. 2

Очирова О. Е.¹, Уланова И. С.², Алексеева А. Н.¹, Жалсанова Э. Б.¹, Карпова А. Г.¹, Хажеева А. А.¹

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С ДВОЙНОЙ РЕФРАКТЕРНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ЗАРАЖЕНИЯ НОВОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-CoV-2 В ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЕ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

¹ГАУЗ РКБ им. Н.А. Семашко, ²БГУ Медицинский университет

Введение. Терапия пациентов с множественной миеломой (ММ) в условиях пандемии COVID-19 претерпела ряд особенностей, отмеченных в резолюции Совета экспертов федеральных и региональных гематологических центров от 2020 г. Сведения в отношении риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ММ пока ограничены, поэтому актуальным представляется описание случая лечения ММ с двойной рефрактерностью на фоне заражения тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2.

Цель работы. Опыт успешного лечения.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ, медицинская документация.

Результаты и обсуждение. У пациента 1969 г.р. в 2013 г. диагностирована Миеломная болезнь 3А стадия, множественно-очаговая форма, с поражением костей черепа, ПОП, ребер. Остеодеструктивный синдром (кости таза и черепа). Компрессионные переломы тел Th5, Th6, Th9, Th12, L2–L5. Плазмоцитома L1 позвонка. Проведены 5 курсов ПХТ в режиме «VCD», констатирована стабилизация заболевания с подтверждением экспертов федерального центра, поэтому в апреле 2015 г. успешно проведена ауто-ТГСК, далее терапия бисфосфонатами 1 р/мес в течение 2-х лет, проведение 2-х курсов ХТ по схеме Rd, далее был перерыв в лечении. В октябре 2017 г. констатирован рецидив заболевания и проведено 8 курсов реиндукционной ПХТ по схеме VCD, но в конце 2018 г. развился рецидив заболевания и проведено 8 курсов ПХТ Rd с хорошей переносимостью. В конце 2019 г. по ТМ заключению экспертов НМИЦ гематологии рекомендовано применение лекарственных препаратов

(ЛП) для лечения ММ с двойной рефрактерностью: монотерапия ЛП даратумумаб или помалидомид в сочетании с дексаметазоном, или ДНАР/ДСЕР, или М2. Во время плановой госпитализации для ПХТ по схеме VCD возникло тяжелое инфекционное осложнение в виде инфекции кровотока, вызванное *Streptococcus pneumoniae*, купированное назначением антибактериальной терапии. С марта по май 2020 г. пациенту были выполнены 3 введения даратумумаба с удовлетворительной переносимостью, но в мае 2020 года пациент был госпитализирован в ковидный госпиталь с диагнозом: Новая коронавирусная инфекция, вызванной вирусом SARS-CoV-2, тяжелое течение. Двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелой степени тяжести. Нарушение ФВД 2 ст. ДН 1 ст.; ОРДС. Терапию ОРДС проводили в ОРИТ с положительной динамикой, 13.06.2020 г. больной был выписан с полным разрешением пневмонии на амбулаторное наблюдение врачом-гематологом для продолжения терапии даратумумабом в монорежиме (8 введений 1 р/нед, 8 введений 1 р/2 нед, 1 раз в месяц).

Заключение. Представленное описание демонстрирует высокую противоопухолевую активность даратумумаба в лечении пациента с множественной миеломой с двойной рефрактерностью при управляемом профиле безопасности на фоне тяжелого течения инфекции COVID-19, актуальность экспертных рекомендаций, своевременность выполнения диагностических тестов на COVID-19, а также возможность современной противоопухолевой лекарственной терапии моноклональными антителами пациентов с ММ в условиях инфекции COVID-19 в субъектах РФ.

Очирова О. Е.¹, Дондокова А. Т.²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ТРИПЛЕТОМ НА ОСНОВЕ ИЗАТУКСИМАБА ПОСЛЕ АУТО-ТГСК

¹ГАУЗ РКБ имени Н.А. Семашко, ²ИГМУ

Введение. Агрессивное течение множественной миеломы (ММ), быстрая прогрессия, рефрактерность к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам обуславливают необходимость применения таргетной терапии моноклональными антителами.

Цель работы. Показать эффективность применения анти-CD38-моноклонального антитела у пациента с рецидивирующей рефрактерной (РР) ММ после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материалы и методы. В Республиканской клинической больнице им. Н.А. Семашко г. Улан-Удэ с 2021 года и по настоящее время наблюдается пациентка 47 лет с ММ (Множественная миелома III А стадия, диффузно-очаговая форма, с секрецией парапротеина IgG легкие каппа цепи, М-градиент 24,72 г/л. Белковые фракции-гамма 36,1%, плазматические клетки — 8%), рецидивирующее рефрактерное течение. Отмечены осложнения в виде остеодеструктивного синдрома — компрессионный перелом Th 8. В 2021 году первый рецидив заболевания возник после применения схемы «VCD» (3 курса), также применение данной схемы сопровождалось полинейропатией. Уровень М-градиента составил 0,79 г/л. Затем пациентка была переведена на схему «RD» (12 курсов), в феврале 2022 г. М-градиент

не обнаружен. Но уже в июле 2022 г. был констатирован рецидив заболевания, уровень М-градиента составил 1,5 г/л, процент плазматических клеток — 1%. В октябре 2022 г. пациентке была проведена ауто-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ им. Алмазова В. А.», и в связи с недостаточным ответом на предыдущую терапию была выбрана схема IsaPd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон). Пациентке проведено 10 курсов терапии по схеме IsaPd, отмечено улучшение общего самочувствия, купированы костно-болевой и астено-вегетативного синдрома, после 7 курса лабораторно подтверждена ремиссия заболевания: М-градиент не обнаружен. Миелограмма от 02.10.2023 — ПК 3,5%, инфекционных эпизодов не отмечено. Пациентка продолжает получать терапию.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и целесообразности применения схемы IsaPd после ауто-ТГСК у пациентов с рефрактерностью к ингибиторам протеасом и леналидомиду.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и целесообразности применения схемы IsaPd после ауто-ТГСК у пациентов с рефрактерностью к ингибиторам протеасом и леналидомиду.

Очирова О. Е., Уланова И. С., Алексеева А. Н., Жалсанова Э. Б., Карпова А. Г., Хажеева А. А.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

ГАУЗ РКБ им. Н.А. Семашко

Введение. Терапия хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) всегда дифференцированная, но в период пандемии COVID-19 выбор наиболее оптимальных схем лечения с использованием высокоэффективных лекарственных препаратов (ЛП) разных механизмов воздействия у пациентов с длительным рефрактерным течением ХЛЛ представляется актуальным.

Цель работы. Представить клинический случай хронического лимфолейкоза в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Ретроспективные исследования и медицинская документация.

Результаты и обсуждение. Пациентке 1952 г.р. в 2013 г. впервые был установлен диагноз ХЛЛ, стадия В по Binet на основании

морфологических и инструментальных методов исследований. Из-за отсутствия показаний специфическое лечение ХЛЛ было начато в 2014 г. (3 курса по программе «СОР») с достижением ответа. Смена терапии на курс FCR произошла в связи с увеличением размеров периферических лимфоузлов и потерей веса по рекомендации экспертов федерального центра г. СПб. После 6 курсов FCR была достигнута ремиссия. В 2016 г. вновь развились массивная лимфаденопатия с лейкоцитозом и абсолютным лимфоцитозом: в 2016–2017 гг. выполнили 6 курсов R-FCM с развитием тяжелых инфекционных осложнений на фоне достигнутого ответа. В 2018–2020 гг. на фоне прогрессивного течения заболевания (КТ ОГК: пневмофиброзные изменения легких и увеличение шейных, паратрахеальных, подмышечных и других групп лимфоузлов; МРТ глазниц: множественные солидные параорбитальные объемные образования, распространяющиеся в орбиты и мелкие образования в ретробульбарной клетчатке, лимфаденопатия, утолщение слизистой оболочки в левой верхнечелюстной пазухе), образований век, спленомегалией провели 6 курсов обинутизумабом с удовлетворительной переносимостью. С декабря 2020 г. вновь констатируется ухудшение состояния больной с ростом объемных

образований век (по гистологическому заключению биоптата — опухоль, состоящая из мелких лимфоцитоподобных клеток), сужением глазной щели, нарушением зрения, усилением В-симптомов. По заключению экспертов-гематологов НМИЦ им. В.А. Алмазова (г. СПб) рекомендовано проведение лучевой терапии и терапия ибрутинибом/венетоклаксом. От лучевой терапии больная отказалась. В мае 2021 г. была начата терапия ибрутинибом в дозе 320 мг/сутки. Отмечено значительное уменьшение размеров образований параорбитальных областей и нормализация клинико-лабораторных показателей. В июне 2021 г. больная перенесла инфекцию SARS-CoV2 (КТ-2) в нетяжелой форме с госпитализацией в ковидный госпиталь и приостановкой терапии ибрутинибом на 1 месяц, после чего специфическое лечение было возобновлено.

Заключение. Несмотря на довольно непродолжительный период терапии ибрутинибом прогрессирующего ХЛЛ, на фоне лечения у пациентки отмечена выраженная положительная динамика, послужившая обоснованием выбора в пользу лекарственных препаратов группы ингибиторов тирозинкиназы Брутона на этапе лечения пациентов с ХЛЛ в амбулаторных условиях региона в период пандемии COVID-19.

Очирова О. Е.¹, Уланова И. С.², Алексеева А. Н.¹, Жалсанова Э. Б.¹, Карпова А. Г.¹, Хажеева А. А.¹

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С ДВОЙНОЙ РЕФРАКТЕРНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ЗАРАЖЕНИЯ НОВОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-CoV-2 В ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЕ

¹ГАЗ РКБ им. Н.А. Семашко, ²БГУ

Введение. Терапия пациентов с множественной миеломой (ММ) в условиях пандемии COVID-19 претерпела ряд особенностей, отмеченных в резолюции Совета экспертов федеральных и региональных гематологических центров от 2020 г. Сведения в отношении риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ММ пока ограничены, поэтому актуальным представляется описание случая лечения ММ с двойной рефрактерностью на фоне заражения тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2.

Цель работы. Показать успешную терапию резистентного течения множественной миеломы в условиях ковида.

Материалы и методы. Ретроспективные исследования и медицинская документация.

Результаты и обсуждение. У пациента 1969 г. р. в 2013 г. диагностирована Миеломная болезнь 3А стадия, множественно-очаговая форма, с поражением костей черепа, ПОП, ребер. Остеодеструктивный синдром (кости таза и черепа). Компрессионные переломы тел Th5, Th6, Th9, Th12, L2-L5. Плазмоцитома L1 позвонка. Проведены 5 курсов ПХТ в режиме «VCD», констатирована стабилизация заболевания с подтверждением экспертов федерального центра, поэтому в апреле 2015 г. успешно проведена ауто-ТГСК, далее терапия бисфосфонатами 1 р/мес в течение 2-х лет, проведение 2-х курсов ХТ по схеме Rd, далее был перерыв в лечении. В октябре 2017 г. констатирован рецидив заболевания и проведено 8 курсов реиндукционной ПХТ по схеме VCD, но в конце 2018 г. развился рецидив заболевания и проведено 8 курсов ПХТ Rd с хорошей переносимостью. В конце 2019 г. по ТМ заключению экспертов НМИЦ гематологии рекомендовано применение

лекарственных препаратов (ЛП) для лечения ММ с двойной рефрактерностью: монотерапия ЛП даратумумаб или помалидомид в сочетании с дексаметазоном, или DNAP/DCER, или M2. Во время плановой госпитализации для ПХТ по схеме VCD возникло тяжелое инфекционное осложнение в виде инфекции кровотока, вызванное *Streptococcus pneumoniae*, купированное назначением антибактериальной терапии. С марта по май 2020 г. пациенту были выполнены 3 введения даратумумаба с удовлетворительной переносимостью, но в мае 2020 года пациент был госпитализирован в ковидный госпиталь с диагнозом: Новая коронавирусная инфекция, вызванной вирусом SARS-CoV-2, тяжелое течение. Двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелой степени тяжести. Нарушение ФВД 2 ст. ДН 1 ст.; ОРДС. Терапию ОРДС проводили в ОРИТ с положительной динамикой, 13.06.2020 г. больной был выписан с полным разрешением пневмонии на амбулаторное наблюдение врачом-гематологом для продолжения терапии даратумумабом в монорежиме (8 введений 1 р/нед, 8 введений 1 р/2 нед, 1 раз в месяц).

Заключение. Представленное описание демонстрирует высокую противоопухолевую активность даратумумаба в лечении пациента с множественной миеломой с двойной рефрактерностью при управляемом профиле безопасности на фоне тяжелого течения инфекции COVID-19, актуальность экспертных рекомендаций, своевременность выполнения диагностических тестов на COVID-19, а также возможность современной противоопухолевой лекарственной терапии моноклональными антителами пациентов с ММ в условиях инфекции COVID-19 в субъектах РФ.

Очирова О. Е.¹, Алексеева А. Н.¹, Жалсанова Э. Б.¹, Карпова А. Г.¹, Быкова Е. Ж.¹, Уланова И. С.¹, Содбоева А. В.¹, Дондокова А. Т.²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАБЛЮДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ХЛЛ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНЫМ ОТВЕТОМ НА ТЕРАПИЮ АКАЛАБРУТИНИБОМ

¹ГАЗ РКБ им. Н. А. Семашко, ²ИГМУ

Введение. В последнее время, существенно изменились подходы к терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). В 2020 г. в РФ для лечения пациентов с ХЛЛ одобрен акалабрутиниб, селективный ингибитор тирозинкиназы Брутона (БТК) II поколения.

Цель работы. Показать эффективность препарата.

Материалы и методы. Анализ истории болезни.

Результаты и обсуждение. Пациент П., 1957 года рождения. С июня 2013 года наблюдается у гематолога, диагноз: Хронический лимфолейкоз III стадия по Rai, С стадия по Binnet, лимфаденопатия. Гепатоспленомегалия. Анемия легкой степени

тяжести, тромбоцитопения 2 степени без геморрагического синдрома. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь 2 ст., АГ 2 ст., Риск ССО 2. ХСН 0, ФК 0. Вялотекущий увеит справа. Хроническая болезнь почек 3А (СКФ 51 мл/мин/1,73 м²). По данным ИФТ иммунотип опухолевых клеток соответствует В-клеточному лимфоцитарному лейкозу. По результатам ультразвукового исследования брюшной полости от июля 2014 г. — гепатоспленомегалия, селезенка 66 кв. см. Получал терапию циклофосфамидом 50 мг 1 раз в день. С июня 2016 г. находился без лечения, под динамическим наблюдением, сохранялась спленомегалия. Цитогенетика от 28.02.2020 (ФГБУ

«НМИЦ гематологии»): гомология с герминальным геном вариабельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов составляет менее 98% (гены IGHV мутированы). Делеция 17p и TP 53-мутация не обнаружены. В феврале 2020 г. рецидив заболевания, проведено 6 курсов ПХТ по схеме BR, перенес удовлетворительно. С 2021 г. у гематолога не наблюдался. В феврале 2022 г. перенес новую коронавирусную инфекцию, стационарное лечение. Ухудшение состояния с сентября 2022 г. В ноябре 2022 г. в отделении хирургии БРКОД проведена биопсия шейного лимфатического узла. Гистология: лимфомное поражение — ХЛЛ. В общем анализе крови (ОАК) — лимфоцитоз, анемия, тромбоцитопения. Лечение не получал. В марте 2023 г. госпитализация в РКБ, с жалобами на субфебрильную температуру, потерю веса более 10%, ночные поты, слабость. При осмотре — увеличенные (до 10 см) группы лимфоузлов шеи, надключичных, подмышечных

областей. В ОАК от 28.03.2023 — лейкоциты $152,8 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин 93 г/л; эритроциты $3,23 \times 10^{12}/\text{л}$; нейтрофилы $1,53 \times 10^9/\text{л}$; эозинофилы $1,53 \times 10^9/\text{л}$; лимфоциты $149,74 \times 10^9/\text{л}$; тромбоциты $38 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 5 мм/ч; Сегментоядерные нейтрофилы 1%; Лимфоциты 98%; ретикулоциты $0,032 \times 10^{12}/\text{л}$. С марта 2023 г. по поводу рецидива ХЛЛ начата терапия акабрутинибом 100 мг 2 раза в день в режиме монотерапии. После двух недель терапии получен быстрый клинический ответ — регресс лимфаденопатии, нормализация температуры, слабости.

Заключение. Акабрутиниб является мощным селективным необратимым ингибитором БТК и показал высокую эффективность у больных ХЛЛ. При этом отличительной особенностью препарата является его хорошая переносимость, что позволяет его использовать, в том числе и при тяжелом течении заболевания, в реальной клинической практике.

Падерина А. С., Мангасарова Я. К., Абдурашидова Р. Р., Багова М. О., Королёва Д. А., Звонков Е. Е., Магомедова А. У.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ ДИФFUЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная экстранодальная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПЭДВКЛ) с поражением молочной железы встречается в менее 1% случаев всех неходжкинских лимфом. Характеризуется поражением молочных желез, высоким риском вторичного поражения центральной нервной системы (ЦНС) и низкой эффективностью протокола R-CHOP. Стандартом лечения у молодых пациенток является проведение высокодозной импульсной химиотерапии. Однако в случае верификации диагноза на фоне беременности выбор тактики лечения вызывает трудности. Каждый клинический случай рассматривается индивидуально.

Цель работы. Демонстрация клинического случая лечения ПЭДВКЛ с поражением молочной железы в период беременности.

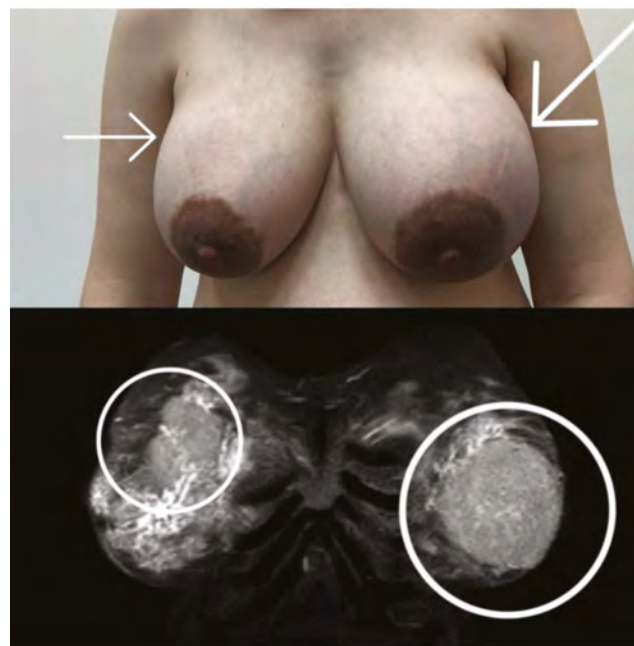
Материалы и методы. Пациентка 34 лет, на сроке 12–13 недель беременности отметила появление образований в молочных железах. В апреле 2022 г. обратилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, диагностирована ПЭДВКЛ, non-GCB-тип, double-expressor (с-Мус+, BCL-2+), с высокой пролиферативной активностью, с поражением молочных желез (фото 1). Диагноз установлен на основании: гистологического, ИГХ исследования биоптата опухоли молочной железы, трепанобиоптата, цитологического и иммунофенотипического исследования костного мозга и ликвора, цитогенетического исследования костного мозга и биоптата опухоли, МРТ средостения.

Результаты и обсуждение. Учитывая агрессивное течение лимфомы, высокий риск рецидива с вовлечением ЦНС и срок беременности 26 недель, принято решение о проведении химиотерапии по программе R-DA-EPOCH. По данной схеме проведено 3 курса ПХТ, переносимость была удовлетворительной. Из нежелательных явлений в раннем посткурсовом периоде отмечалась гематологическая токсичность III–IV степени по NCI CTCAE v5.0, проводилась заместительная терапия гемокомпонентами. Инфекционных осложнений не было. Курсы химиотерапии проведены в полном объеме с увеличением доз и с соблюдением межкурсовых интервалов. На сроке 35 недель беременности в результате самостоятельных родов родилась здоровая девочка 8 и 9 баллов по шкале Апгар, вес 2739 гр, длина тела 49 см, без видимых пороков развития. В послеродовой период пациентке выполнена ПЭТ/КТ, по данным которой констатирован полный метаболический ответ. В дальнейшем с консолидирующей целью

и с целью профилактики рецидива в ЦНС проведены блоки А-В-А по программе R-mNHL-BFM-90. На данный момент период наблюдения за пациенткой после окончания лечения составляет 3 месяца, сохраняется ремиссия заболевания.

Заключение. Данный клинический случай ПЭДВКЛ с поражением молочных желез демонстрирует успешное применения схемы R-DA-EPOCH в период беременности с последующим переходом на блоковую терапию по программе R-mNHL-BFM-90 после разрешения. Сохранение беременности при одновременном эффективном контроле над агрессивным онкологическим заболеванием является значительным достижением в области онкогематологии и акушерства.

Фото 1. Исходный объем поражения



Панева М. А.¹, Кириллова Е. Г.², Герман К. В.²

ЭВОЛЮЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА НА КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕРЕ: ОПЫТ 20-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ²БУЗОО «Областная клиническая больница», г. Омск

Введение. В развитии научной и клинической базы гематологии за последние 20 лет достигнуты значительные успехи. Появление новых лекарственных препаратов существенно изменило течение гемобластозов, позволило получить длительные клинико-гематологические и цитогенетические ремиссии, граничащие с выздоровлением. Вместе с этим, накоплен опыт нежелательных явлений на фоне приема

препаратов, что требует изменения тактики лечения, купирования проявлений токсичности и в ряде случаев отмены лекарственной терапии.

Цель работы. На конкретном клиническом примере показать современные возможности в лечении хронического миелолейкоза.

Материалы и методы. Данные медицинской документации пациента.

Результаты и обсуждение. Пациентка Ч., 1952 г.р. Диагноз ХМЛ, хроническая фаза установлен в 2003 г., подтвержден результатами цитогенетического и молекулярно-генетического исследований. Получала терапию гидроксикарбамидом, малыми дозами цитозара. С 2005 г. начато лечение ИТК1 Иматинибом в дозе 400 мг в сутки. Мониторинг эффективности проводимого лечения выявил малый цитогенетический ответ, который спустя 8 месяцев наблюдения был потерян. Попытка увеличения дозы иматиниба до 800 мг в сутки не привела к цитогенетической ремиссии, и, кроме этого, сопровождалась развитием реакций гематологической и негематологической токсичности (2-х ростковая цитопения, отечный синдром, кожные высыпания, проявления энтеропатии). Препарат был отменен. С апреля 2010 г. пациентка переведена на терапию ИТК2 Нилотинибом в дозе 400 мг в сутки, а с июня 2013 г. — 800 мг в сутки. Однако, сохранение гематологической токсичности требовало проведения заместительной гемотрансфузионной терапии до 2–3 раз в год. С декабря 2015 г. проявления выпотного перикардита, нарастание панцитопении со снижением уровня тромбоцитов до критических цифр и развитием геморрагического синдрома. С июня 2016 г. нилотиниб отменен. При контрольной трепанобиопсии — картина костно-мозгового истощения. С сентября

2016 г. начата терапия Дазатинибом. Доза препарата составляла от 50 до 100 мг в сутки в зависимости от переносимости, выраженности проявлений гематологической токсичности. В августе 2022 г. по результатам цитогенетического и молекулярно-генетических исследований констатирована потеря ответа. Начат прием Бозутиниба 500 мг в сутки. Переносимость препарата удовлетворительная. В гемограмме сохраняется панцитопения умеренной степени. Однако, молекулярно — генетический контроль свидетельствует об отсутствии молекулярного ответа. При этом существенного нарастания синдрома опухолевой пролиферации за время наблюдения не наблюдается.

Заключение. Применение ингибиторов тирозинкиназы в терапии больных хроническим миелолейкозом существенно изменило прогноз при данном заболевании, увеличив продолжительность жизни и улучшив качество жизни пациентов. При переключении с одного ИТК на другой существует вероятность развития перекрестной гематологической токсичности. Для своевременной оценки результатов терапии и возможных нежелательных явлений необходимо регулярно выполнять мониторинг клинико-лабораторных показателей. У больных с неудачей терапии в качестве лечебной опции можно рассматривать асциминиб и понатиниб.

Панкрашкина М. М.¹, Виноградова О. Ю.², Шихбабаева Д. И.¹, Мурзабекова М. А.³, Черников М. В.¹, Неверова А. Л.¹, Птушкин В. В.⁴

РЕЗУЛЬТАТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ

¹ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», ²ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ»; ³ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ⁴Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, ⁵ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ»; ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ФГБОУ ДПО РАНПО Минздрава России

Введение. Истинная полицитемия (ИП) Rn-негативное миело-пролиферативное новообразование, характеризующееся клональной пролиферацией гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников. Фокус терапии ИП направлен на предотвращение тромбозов и нормализацию гематокрита, как следствие этого — уменьшение степени выраженности симптомов, прежде всего уменьшение размеров селезенки. Результаты проведенных исследований демонстрируют высокую эффективность назначения ингибитора JAK2 — руксолитиниба.

Цель работы. Оценить эффективность применения таргетной терапии у пациентов с истинной полицитемией при резистентности/непереносимости к первой линии.

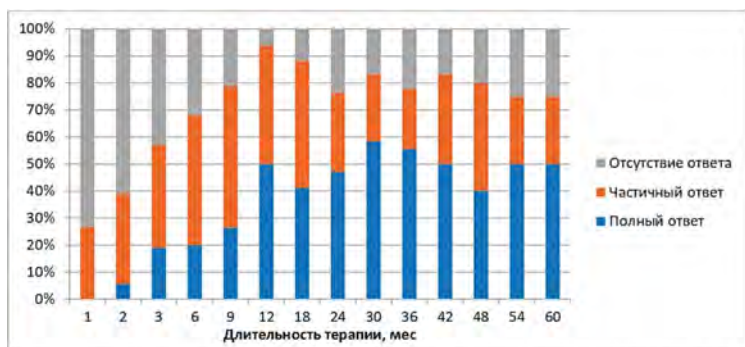


Рисунок. Частота ответа у пациентов с ИП при терапии руксолитинибом

Материалы и методы. Терапию руксолитинибом получал 31 пациент с ИП, резистентной к терапии гидроксимочевинной/интерферонами: из них 13 (42%) мужчин и 18 (58%) женщин, медиана (МЕ) возраста на момент назначения руксолитиниба 64 (31–86) года. Ме продолжительности заболевания до назначения руксолитиниба — 74 (6–375) мес. Зависимость от трансфузий эритроцит-содержащих сред была у 1 (3%) пациента, у 6 (19%) больных присутствовали симптомы опухолевой интоксикации, в 17 (55%) случаях выявлена спленомегалия, в том числе массивная (более 10 см из-под нижнего края реберной дуги) у 5 (16%). Оценка показателей выживаемости проводилась методом Каплана — Майера.

Результаты и обсуждение. Ме длительности терапии руксолитинибом — 23 (2–138) мес. В настоящее время продолжают лечение 29 (94%) пациентов. Полный и частичный ответ на терапию достигли 10 (34%) и 11 (38%) пациентов соответственно. Резистентными к лечению оказались 8 (28%) больных (см. рисунок). Двум (6%) пациентам терапия прекращена, в одном случае из-за отсутствия эффекта, в другом по причине смерти от другого заболевания. Общая выживаемость от времени начала терапии руксолитинибом составила: к 1 году лечения — 96%, к 5 годам — 96%; выживаемость без прогрессии — 86% и 61%, соответственно.

Заключение. Исследование подтвердило эффективность руксолитиниба у пациентов с ИП, у 72% больных был получен клинико-гематологический ответ. У большинства больных уменьшилась степень выраженности симптомов интоксикации, улучшились показатели качества жизни.

Панкрашкина М. М.¹, Виноградова О. Ю.², Муха Л. А.¹, Шихбабаева Д. И.¹, Неверова А. Л.¹, Кочкарева Ю. Б.¹, Черников М. В.¹, Перова В. П.¹, Птушкин В. В.³

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЛЕТНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОПОЭТИНА ВО ВТОРОЙ И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

¹ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», ²ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ»; ³ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ⁴ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ»; ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ФГБОУ ДПО РАНПО Минздрава России

Введение. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) — орфанное заболевание, характерным симптомом которого является снижение тромбоцитов в крови, в ряде случаев сопровождающееся кровотечением. В настоящее время в качестве второй линии терапии ИТП применяются агонисты тромбопоэтиновых рецепторов

(аТПОр). Механизмы действия аТПОр, способы их введения различны. В случае резистентности/непереносимости предыдущего аТПОр проводятся попытки переключения с одного препарата на другой. При этом данные публикаций об эффективности данного подхода при резистентности ИТП варьируют от 50 до 93%.

Цель работы. Оценить эффективность применения агонистов рецепторов тромбопоэтина во второй и последующих линиях терапии ИТП, а также возможность достижения тромбоцитарного ответа при переключении с одного аТПОр на другой.

Материалы и методы. Терапия аТПОр была проведена 456 пациентам с диагнозом первичной ИТП, получившим 1 или более линий терапии. Ромиплостим получили 339 пациентов, эльтромбопаг — 117 больных. Медиана возраста пациентов на момент начала терапии аТРОр составила 59 (9–91) лет, при верификации ИТП — 53 (1–90) года. Медиана времени с момента диагностики заболевания до начала лечения аТРОр соответствовала 17 (1–730) месяцам. Как минимум 1 линию терапии (кортикостероиды) получили все пациенты, две и более линий — 120 (26%) больных.

Результаты и обсуждение. Медиана длительности терапии ромиплостимом 78 (1–583) недель, эльтромбопагом — 59 (1–572) недель. Полный тромбоцитарный ответ (ТО) во всей группе был достигнут у 338 (89%) больных, при лечении эльтромбопагом у 99 (85%) пациентов, ромиплостимом у 305 (90%) пациентов. Результаты

терапии аТПОр представлены на рис. 1. Другой аТРОр был назначен 59 пациентам при отсутствии достижения или потере ответа на предыдущем препарате. Назначение аТПОр — эльтромбопага было выполнено у 25 (37%) пациентов, 34 (79%) больных получили в дальнейшем повторное назначение аТПОр — ромиплостимом. Обе группы были сопоставимы между собой по демографическим характеристикам, медиане уровня тромбоцитов на момент переключения аТПОр, медиане длительности терапии. Из 34 пациентов, переключенных с эльтромбопага на ромиплостим, тромбоцитарного ответа достигли 9 (26%) больных, полного ТО — 22 (65%) пациента. Из 25 пациентов, переключенных с ромиплостима на эльтромбопаг, ТО достигнут у 4 (16%) больных, при этом полный ТО — у 10 (40%) пациентов. Результаты терапии после смены аТПОр представлены на рис. 2.

Закключение. Исследование продемонстрировало эффективность применения аТПОр во второй и последующих линиях терапии ИТП, а также показало возможность достижения ТО, том числе полного ТО, при переключении с одного аТПОр на альтернативный.

Рис. 1. Результаты терапии аТПОр

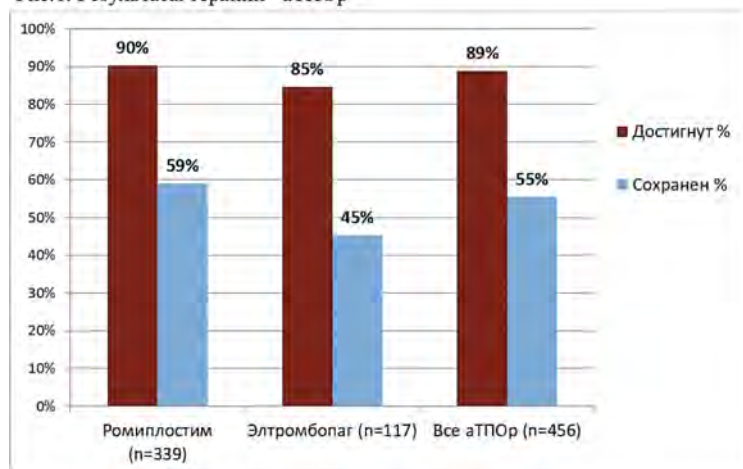
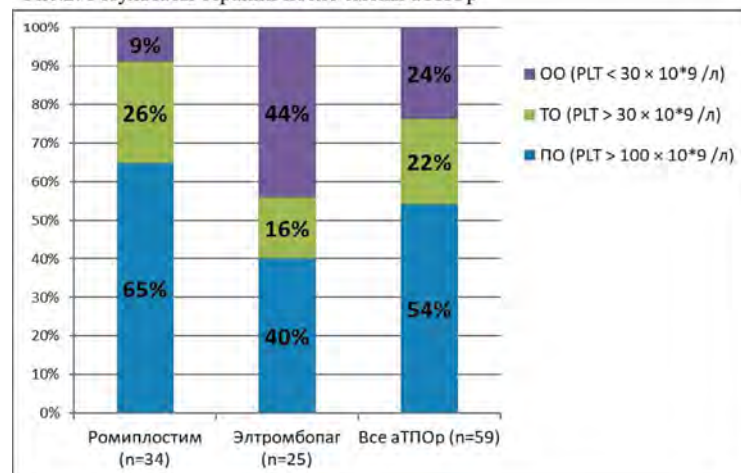


Рис. 2. Результаты терапии после смены аТПОр



Пастухов Н. К.¹, Бондаренко С. Н.¹, Аюбова Б. И.¹, Жоголев Д. К.¹, Смирнова А. Г.¹, Власова Ю. Ю.¹, Карягина Е. В.², Успенская О. С.³, Нередько Ю. С.⁴, Пашнева Е. А.⁵, Кочергина А. П.⁶, Ильясов Р. К.⁷, Черных Ю. Б.⁸, Дунаев Ю. А.⁹, Самородова И. А.⁹, Бархатов И. М.¹, Гиндина Т. Л.¹, Моисеев И. С.¹, Кулагин А. Д.¹

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕНЕТОКЛАКСА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова, ²Городская больница № 15 г. Санкт-Петербург, ³Ленинградская областная клиническая больница, ⁴Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, ⁵Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, ⁶Краевая клиническая больница, г. Барнаул, ⁷Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова, ⁸Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, ⁹Областная клиническая больница, г. Архангельск

Введение. Результаты лечения пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) остаются неудовлетворительными. Многообещающим представляется применение ингибитора Bcl-2 венетоклакса (Вен) в комбинации с гипометилирующими агентами (ГМА) или низкими дозами цитарабина (НДЦ), за счет высокой эффективности и удовлетворительного профиля токсичности, в том числе у пациентов старшей возрастной группы или с наличием значимой коморбидности.

Цель работы. Оценить эффективность применения Вен в комбинации с ГМА или НДЦ у пациентов с впервые выявленным ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включен 61 пациент с ОМЛ, медиана возраста составила 57 (26–86) лет. Медиана наблюдения 8 (1,3–28,6) мес. У 20 (33%) пациентов имела место трансформация из предшествующего миелодиспластического синдрома или миелопролиферативного заболевания, 5 (8%) случаев ассоциированы с терапией по поводу другого онкологического заболевания. 47 (77%) пациентов получало терапию Вен+азацитидин, в том числе 2 в комбинации с мидостаурином (Мидо), 6 (10%) — Вен+децитабин, в том числе 1 с Мидо, 8 (13%) — Вен+НДЦ, среди них

2 с Мидо. В благоприятную прогностическую группу ELN2022 (БГ-ELN) вошли 9 (15%) пациентов, в промежуточную (ПГ-ELN) — 31 (51%) пациент, в неблагоприятную (НБГ-ELN) — 21 (34%) пациент.

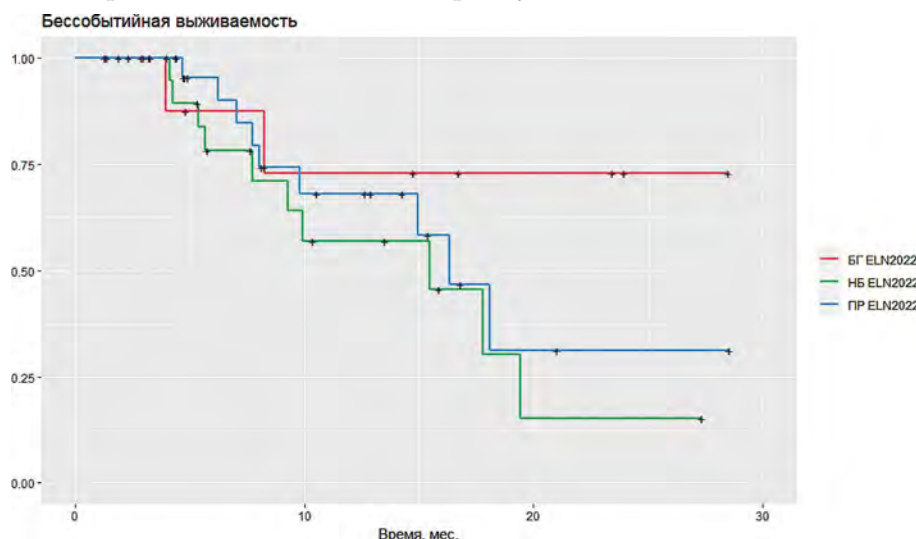


Рис.

Результаты и обсуждение. ОВ и БСВ составила 80% (95%ДИ 69–88) и 66% (95% 53–73). Общий положительный ответ (ОПО) достигнут у 52 (85%) пациентов, полная ремиссия (ПР) — у 41 (68%), полная ремиссия с неполным восстановлением (нПР) — у 11 (18%). Из пациентов с ОПО, 70% достигли его после первого курса терапии. Ранняя летальность составила 0%. Первично-рефрактерными оказались 9 (15%) пациентов. Частота первичной рефрактерности была выше в НБГ-ELN — 24%, чем в ПГ-ELN — 6%. Алло-ТГСК проведена 19 (31%) пациентам. Рецидив развился у 17 (33%) пациентов, медиана времени возникновения 4,9 (2,5–13,4) мес. Частота рецидивов была выше в НБГ-ELN — 38%

против 29% в ПГ-ELN. При анализе факторов, ассоциированных с худшим прогнозом (возраст >65, вторичный ОМЛ, группа риска ELN2022), не было получено значимого влияния на уровень ОВ, влияние на БСВ оказывала прогностическая группа ELN2022.

Заключение. Комбинация Вен с ГМА или НДЦ является эффективным методом терапии, в том числе у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза (вторичный ОМЛ, генетическая группа риска). При этом удовлетворительный профиль токсичности позволяет использовать данную комбинацию у пожилых или коморбидных пациентов.

Персиянова Н. В., Сердюк О. Д.

ОБИНУТУЗМАБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

ГБУЗ «КОД № 1» Министерство здравоохранения Краснодарского края

Введение. Фолликулярная лимфома занимает второе место среди лимфом и имеет тенденцию к рецидивирующему течению. Проблема достижения оптимального ответа в первой линии терапии остается крайне актуальной. Внедрение препарата обинутузумаб в первую линию терапии ФЛ даёт возможность достижения лучших результатов и, возможно, более стойкой ремиссии.

Цель работы. Описание опыта применения препарата обинутузумаб в первой линии терапии ФЛ.

Материалы и методы. В условиях круглосуточного стационара гематологического отделения 3 пациента получили индукционную и консолидирующую терапию по схеме GB: Обинутузумаб в 1-й цикл 1000 мг в/в кап в 1, 8 и 15 дни; во 2–6 циклы 1000 мг в/в кап в 1-й день + Бендамустин 90 мг/м² в/в кап в 1-й и 2-й дни 1–6 циклов.

Результаты и обсуждение. Пациент С, 1976 г.р. Фолликулярная лимфома, Grade II. Шейная, надключичная, подключичная, аксиллярная, внутригрудная, забрюшинная, внутрибрюшная, тазовая, паховая ЛАП. Специфическое поражение селезенки, костного мозга. С 22.02.2023 6 курсов ИХТ по схеме GB. ПЭТ/КТ от 24.08.2023: в сравнении с исследованием от 13.02.2023 достоверных признаков ПЭТ/КТ-данных о наличии очагов с патологическим метаболизмом 18 ФДГ, характерной для неопластического процесса, не выявлено, Deauville 3. С сентября 2023 г. поддерживающая терапия обинутузумабом. Пациент И, 1990 г.р. Фолликулярная лимфома, grade II. Распространенная периферическая ЛАП, поражение передне-верхнего средостения, брюшная и забрюшинная ЛАП (bulky disease). Образование мягких тканей грудной стенки справа. Специфическое поражение селезенки. Многоочаговый литический костный процесс.

Специфическое поражение костного мозга. С 17.02.2023 6 курсов ИХТ по схеме GB. ПЭТ/КТ от 31.08.2023 г.: регресс метаболической активности ФДГ в л/у перечисленных групп выше и ниже уровня диафрагмы; снижение метаболической активности ФДГ в патологических массах брюшной полости и забрюшинного пространства, регресс патологических масс в передне-верхнего средостения, на их месте остаточная резидуальная ткань с низкой фиксацией ФДГ, Deauville 3. С сентября 2023 г. поддерживающая терапия обинутузумабом. Пациент П, 1985 г.р. Фолликулярная лимфома grade II. Шейная, подключичная, аксиллярная, внутригрудная, абдоминальная, тазовая ЛАП, поражение брюшины, брыжейки тонкой кишки, гепатоспленомегалия. Специфическое поражение костного мозга. С 28.04.2023 г. 6 курсов ИХТ по схеме GB. ПЭТ/КТ от 10.2023 г.: регресс метаболической активности ФДГ в л/у перечисленных групп выше и ниже уровня диафрагмы, Deauville 3. Запланирована поддерживающая терапия обинутузумабом.

Заключение. Препарат обинутузумаб в комбинации с бендамустином эффективен в первой линии терапии у пациентов с генерализованными формами фолликулярной лимфомы и имеет хорошую переносимость. Препарат обинутузумаб в комбинации с бендамустином может применяться в условиях специализированного гематологического стационара лечебного учреждения III уровня. Поддерживающая терапия может проводиться в условиях специализированного дневного стационара с сохранением социальной активности пациента. Терапия препаратом обинутузумаб в комбинации с бендамустином даёт возможность достижения более глубокого ответа и длительной ремиссии.

Пестрикова А. О., Попонина Е. А., Кудрявцева Т. Л., Утемов С. В.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОХРАННОСТИ РАЗМОРОЖЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ

ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России

Введение. Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) — перспективный биомедицинский клеточный продукт, применяемый при различных патологических процессах. Криоконсервация МСК костного мозга и хранение в условиях низких и ультранизких температур являются важным этапом разработки технологии их получения.

Цель работы. Оценить показатели концентрации МСК и их жизнеспособность при различных сроках хранения и температурных режимах.

Таблица. Жизнеспособность размороженных мезенхимальных стромальных клеток при различных режимах и сроках хранения

Срок хранения	Доля живых МСК, %		
	До хранения	После хранения	
		Режим -120 °С	Режим -80 °С
1 нед	98,4 [98,1; 99,3]	97,1 [93,6; 97,2]	96,3 [94,9; 97,0]
1 мес		95,0 [91,6; 96,4]	92,8 [90,8; 96,0]
3 мес		95,2 [94,1; 96,0]	94,0 [92,1; 95,8]
1 год		91,9 [89,2; 93,7]	86,2 [92,1; 90,0]

Материалы и методы. Исследовали культуры МСК, полученные от 13 неродственных доноров костного мозга в 2022 г., из них — 10 мужчин, 3 женщины. Ме возраста 35 лет (Q=28 — 45 лет). МСК культивировали в среде αMEM (StemCells, Канада), содержащую богатую тромбоцитами донорскую плазму (4%), гепарин (Sigma, США, 2 Ед/мл), L-глутамин (StemCells, Канада, 2 мМ) при 5% содержании СО₂ и температуре 37 °С. Определяли концентрацию МСК и их жизнеспособность, подсчитывая клетки с использованием 0,4% раствора трипанового синего (Биолот, Россия). Суспензию клеток соединяли с раствором криоконсерванта, содержащим 10% диметилсульфоксида (Sigma Aldrich, США) в реополиглиуктине (Белмедпрепараты, Россия), в объемном соотношении 1:1. Полученный от каждого донора продукт МСК делили на равные аликвоты и криоконсервировали при двух различных режимах: в парах жидкого азота при температуре минус 120 °С и в низкотемпературном холодильнике при температуре минус 80 °С. Через 1 нед, 1 мес., 3 мес. и 1 год производили размораживание аликвот и повторно оценивали концентрацию МСК и долю жизнеспособных клеток. Результаты представляли в виде медианы и квартилей. Для сравнения групп использовали

непараметрический критерий Манна — Уитни, различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Концентрация МСК не изменялась при долговременном хранении в условиях низких и ультранизких температур и составила 1,1 [0,9; 1,3] млн клеток для всех исследованных режимов и сроков хранения ($p > 0,05$). Результаты определения жизнеспособности МСК представлены в таблице. Доля жизнеспособных МСК снижалась в течение всего срока хранения при обоих режимах. Через 1 год хранения количество живых клеток

в продукте снижалось на 6,5% от исходного уровня при температуре хранения минус 120 °С ($p = 0,001$) и на 12,2% при температуре хранения минус 80 °С ($p = 0,002$). Достоверной разницы в показателе жизнеспособности МСК при различных режимах хранения не обнаружено ($p > 0,05$).

Закключение. При оценке концентрации МСК и их жизнеспособности после хранения при различных температурных режимах установлен высокий уровень сохранности данных параметров в течение 1 года как при температуре минус 120 °С, так и при минус 80 °С.

Петрова Л. М., Ребриков А. Н., Капорская Т. С., Малюшкина Е. С., Лыскова В. А., Киселев И. В., Кузема Е. С., Шнайдер А. А.,
Лужнова Н. Н., Романова Е. В., Кустанович М. А., Грекина М. И.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С КОМБИНИРОВАННЫМ РЕЦИДИВОМ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА НА БАЗЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГБУЗ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ИОКБ

ГБУЗ ИОКБ

Введение. Прогноз у больных с рецидивом острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) крайне неблагоприятный. Тем не менее по мере развития онкогематологии, появления новых препаратов с разным механизмом действия становится возможным увеличить выживаемость этой категории больных.

Цель работы. Продемонстрировать наш опыт успешного лечения повторного рецидива ОЛЛ с внекостномозговым ростом.

Материалы и методы. Мужчине в возрасте 36 лет в сентябре 2010 года установлен диагноз ОЛЛ (В-common, В-II) на основании клинической картины (анемический, интоксикационный, геморрагический синдромы), гемограммы (WBC $0,28 \times 10^9/\text{л}$ с бластемия 1%, RBC $2,39 \times 10^{12}/\text{л}$, HbG 77 г/л, PLT $23 \times 10^9/\text{л}$), миелограммы (бластные клетки 81,6%), соответствующего иммунофенотипа бластных клеток.

Результаты и обсуждение. Проведено лечение по протоколу «ОЛЛ-2009». Ремиссия достигнута после предфазы, терапия закончена в марте 2013 года. Л-аспарагиназа не вводилась из-за непереносимости препарата (генерализованная крапивница). Ремиссия подтверждена по данным трепанобиопсии. Первый рецидив ОЛЛ констатирован в июле 2018 года. Возобновлено лечение по протоколу «ОЛЛ-2009» (смена глюкокортикоидов на дексаметазон, антрациклинов — на митоксантрон). Вторая ремиссия ОЛЛ достигнута после 2-й фазы индукции. В августе 2019 г. в клинике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» проведена неродственная

трансплантация аллогенного костного мозга. В посттрансплантационный период наблюдалась гипопункция трансплантата (тромбоцитопения 2 ст., нейтропения 1 ст.), других значимых осложнений не было. В октябре 2022 года диагностирован комбинированный (костномозговой, тестикулярный) рецидив острого лимфобластного лейкоза. Проведен противорецидивный курс FLAG-Mito. Достигнута третья костномозговая ремиссия, МОБ позитивная с сохранением тестикулярного рецидива. С 13.12.22 проведен 1 курс иммунотерапии инотузумаб озогамидином (биспона), перенес без осложнений. После 1-го курса в костном мозге сохранялась ремиссия острого лейкоза, достигнут МОБ позитивный статус, тестикулярные образования со значительным уменьшением. 16.02.2023 проведена 2-сторонняя орхиэктомия (при гистологическом исследовании в обоих удаленных тестикулах опухолевая инфильтрация). В последующем продолжена поддерживающая терапия, включающая постоянный прием меркаптопурина, еженедельное введение метотрексата, 2 раза в месяц — пегилированной формы аспарагиназы. На момент написания работы, срок наблюдения после достижения ремиссии составляет 10 месяцев, сохраняется ремиссия ОЛЛ, МОБ негативный статус.

Закключение. На сегодняшний день остается актуальной проблема лечения рецидивов ОЛЛ. Внедрение в клиническую практику таргетных иммунопрепаратов с благоприятным профилем безопасности делает возможным достижение ремиссии с МОБ-негативным статусом, увеличить выживаемость и качество жизни пациентов с рецидивом ОЛЛ.

Петрова Е. С., Оганнисян А. А., Дудина Г. А.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

МКНЦ им. А.С. Логинова

Введение. Тромбоцитопения считается одним из наиболее частых гематологических проявлений ВИЧ-инфекции. Возникновение тромбоцитопении является предиктором заболеваемости и смертности у ВИЧ-пациентов, приводит к ускоренному прогрессированию заболевания до СПИД. Патогенез тромбоцитопении при вирусных заболеваниях многогранен: агглютинация, нарушение гемопоэза, обусловленное инфицированием гемопоэтических клеток, секвестрация и внутрисосудистое разрушения, а также снижение уровня тромбопоэтина и образования аутоантител к тромбоцитам. Причины изменений тромбоцитов у ВИЧ+ многофакторны и могут возникать в результате разрушения периферических тромбоцитов или снижения их продукции. Периферическое разрушение обычно происходит в начале инфекции из-за перекрестной реактивности между гликопротеином 120 в оболочке вируса и гликопротеином Ша тромбоцитов. Эта перекрестная реактивность антител способствует захвату и лизису тромбоцитов в ретикулоэндотелиальной системе селезенки или раннему апоптозу, что приводит к идиопатической тромбоцитопенической пурпуре или иммунной тромбоцитопенической пурпуре.

Цель работы. определение зависимости количества тромбоцитов от уровня CD4-клеток и вирусной нагрузки у пациентов с ВИЧ-инфекцией в отделении гематологии МКНЦ им. А.С. Логинова.

Материалы и методы. проанализированы данные 68 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 22–68 лет (медиана возраста 33 года) с марта 2021 по октябрь 2022 года, имеющих тромбоцитопению менее 100 тыс. Определялись: количество тромбоцитов в гемограмме с подсчетом по Фонио, уровень CD4+ лимфоцитов, вирусная нагрузка. Все пациенты находились на лечении АРТ.

Результаты и обсуждение. По состоянию иммунного статуса пациенты были поделены на 4 группы: 12 человек (17%) на основании количества CD4+ лимфоцитов были отнесены к группе с количеством клеток до 50/мкл, 32 (47%) к группе с диапазоном клеток 100–300/мкл, 13 (19%) с CD4+ от 300 до 700/мкл и 11 (16%) имели CD4+ свыше 700 кл/мкл. Средний уровень вирусной нагрузки составил в первой группе — 11000 тыс. копий/мл. Во второй — 1500 тыс. копий/мл. В третьей — 870 копий/мл. В четвертой 63 копии/мл. Количество пациентов с уровнем тромбоцитов ниже 50 тыс, с наличием геморрагического синдрома разной степени генерализации в каждой группе оказался следующим: 1 группа — 4 человека (33%), вторая группа — 12 пациентов (37,5%), 4 пациента в третьей группе — 30%, в четвертой группе 6 пациентов (54%). Интенсивность геморрагического синдрома полностью не коррелировала с уровнем тромбоцитов. Так, геморрагический синдром тяжелой формы был зарегистрирован у 6 пациентов при уровне тромбоцитов более 30 тыс. Таким образом, при анализе данных указанной когорты

пациентов была обнаружена связь между количеством CD4⁺ лимфоцитов и вирусной нагрузкой: более низкое содержание Т-хелперов предрасполагало более высокую вирусную нагрузку. Однако корреляции тяжести тромбоцитопении и геморрагического синдрома с уровнем CD4⁺ лимфоцитов и вирусной нагрузкой не получено.

Петрова Л. М., Ребриков А. Н., Лыскова В. А., Шнайдер А. А., Малюшкина Е. С., Киселев И. В., Лавшук А. М., Алексеенко Д. И.,
Пилявин Л. Я., Мишарина Н. П., Новопашина Н. Н., Хороших О. В., Киселева Н. В., Капорская Т. С., Дудин П. Е.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК (АЛЛО-ТГСК) ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ НА БАЗЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГБУЗ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ИОКБ

ГБУЗ ИОКБ

Введение. Алло-ТГСК остается одним из наиболее эффективных методов лечения пациентов с острым лейкозом. С 2020 года в Иркутской областной клинической больнице проведено 8 алло-ТГСК.

Цель работы. Представить собственный опыт проведения алло-ТГСК при острых лейкозах на базе гематологического отделения ГБУЗ ИОКБ.

Материалы и методы. В период с 2020 по 2023 год выполнено 8 алло-ТГСК больным с острым лейкозом: 1 — ОЛЛ Ph+, 1 — ОЛЛ, 1 — ОМнЛ, 4 — ОМЛ, 1 — бластная плазмцитоидная дендритно-клеточная неоплазия. Средний возраст больных на момент алло-ТГСК 42 года (от 29 до 62 лет). Статус перед трансплантацией: первая ремиссия — 5, вторая ремиссия — 1, клинко-гематологическое улучшение — 1, внекостномозговой рецидив (изолированная нейрорлейкемия) — 1. Все пациенты из группы неблагоприятного прогноза. В подавляющем большинстве использовался режим кондиционирования Треосульфат+Флударабин (6 пациентов), второй по частоте — Бусульфат+Флударабин (2 пациента). В 100% случаев в качестве источника трансплантата использовались стволовые клетки периферической крови от HLA-идентичного родственного донора, режим иммуносупрессивной терапии циклофосфан+циклоспорин+микофенолат мофетил. В период миелодепрессии наблюдались следующие инфекционные осложнения: 5 — ЦМВ инфекция, 3 — фебрильная нейтропения, без выявленного очага инфекции, 2 — септицемия (1 — *E. coli*, 1 — *E. coli* в сочетании с *Kl. pneumoniae*), 1 — двусторонняя полисегментарная пневмония, 1 — гепатолиенальный кандидоз. Развитие

острой РТПХ было отмечено у 2 пациентов (1 — с поражением кожи, слизистых оболочек 2 степени, 1 — с поражением печени, кожи 2 степени), хронической РТПХ — 2 (с поражением печени, кожи 2 степени). Во всех случаях назначались топические (в случае поражения кожи) или системные (в случае поражения печени) глюкокортикостероиды с положительным эффектом. Прочие осложнения в посттрансплантационный период: геморрагический цистит — 1 пациент, острый вирусный гепатит В с высокой биохимической активностью — 1, нефропатия на фоне приема циклоспорина — 4. Средний срок наблюдения после алло-ТГСК составил 17 мес. (от 2 до 31 месяцев). Поддерживающая терапия в посттрансплантационный период — 1 пациент с ОЛЛ Ph+ (иматиниб).

Результаты и обсуждение. На момент написания работы живы 5 пациентов, у всех имеет место 100% донорское кроветворение, сохраняется (4) или достигнута ремиссия (1). 2 пациента погибли от прогрессии острого лейкоза (рецидив на +62 и +128 дни, ОЛЛ и ОМЛ соответственно), 1 (+189 день, ОМнЛ) — от новой коронавирусной инфекции. У одного пациента на момент написания работы (+62д) имеет место гипопункция трансплантата (нейтропения 2 ст, тромбоцитопения 2 ст, анемия 2 ст.) с ответом на терапию ростовыми факторами.

Заключение. В рамках комплексного подхода алло-ТГСК является эффективным методом терапии пациентов с острым лейкозом из группы неблагоприятного прогноза и может быть осуществлена на базе гематологического отделения ГБУЗ ИОКБ для жителей Иркутской области.

Пехова К. А., Сидорова Ю. В., Лукьянова И. А., Двирнык В. Н., Захарько Е. И., Судариков А. Б., Северина Н. А., Обухова Т. Н.,
Глинщикова О. А., Февралева И. С., Бидерман Б. В., Кашлакова А. И.

ЛЕЙКОЦИТОЗ, ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ И ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ЗРЕЛОСТЬ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Лейкоцитоз при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ), ассоциирован с наличием определенных мутаций и хромосомных

перестроек, таких как FLT3-ITD, inv(16). Однако на сегодняшний день мало изучена связь между сочетанными молекулярно-генетическими нарушениями, иммунофенотипом опухолевых клеток и лейкоцитозом при ОМЛ.

Цель работы. Оценить взаимосвязь между иммунофенотипом, молекулярно-генетическими нарушениями и лейкоцитозом при ОМЛ.

Материалы и методы. В настоящее многоцентровое ретроспективное исследование включено 235 больных ОМЛ, наблюдавшихся с 2010 по 2022 год, для которых имеются данные молекулярно-генетического (МГ), цитогенетического (ЦГ) и иммунофенотипического (ИФ) исследований. Пациенты были разделены на 4 группы на основании мутационного статуса: 1) нет выявленных мутаций; 2) только мутации генов эпигенетических регуляторов IDH1/2, DNMT3A, и TET2; 3) только драйверные мутации NPM1, FLT3, CEBPA; 4) сочетание мутаций групп 2 и 3. Отдельно были изучены группы пациентов с t(8;21), inv(16) и KMT2A-транслокациями. На основании ИФ пациенты были разделены на 6 групп: 1) CD34⁺CD117⁺CD13⁺CD33⁺MPO⁺; 2) CD34⁺CD117⁺CD13⁺CD33⁺MPO⁺ (<70%); 3) CD34⁺CD117⁺CD13⁺CD33⁺MPO⁺ (>70%); 4) CD34⁺CD117⁺CD13⁺CD33⁺MPO⁺Lys^{low}; 5) CD34⁺CD117⁺CD13⁺CD33⁺MPO⁺Lys^{high}; 6) миеломоноцитарный ИФ — сочетание двух бластных клонов групп 4 и 5. Зрелость ИФ определялась на основании



Рис. 1

экспрессии CD34 и CD117 маркеров. Для статистического анализа применялась многофакторная логистическая регрессия с пошаговым отбором, критерий согласия Пирсона χ^2 , U -критерий Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение. Мутация *FLT3* и *inv(16)* достоверно ассоциированы со значениями лейкоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ=5,45, $p < 0,0001$, ОШ=10,03, $p = 0,0009$, соответственно). *t(8;21)* и цитогенетические нарушения, такие как $-5/\text{del}(5q)$; -7 ; $-17/\text{abn}(17p)$, *inv(3)*, *KMT2A*-транслокации, комплексный и моносомный кариотип, были значимо ассоциированы со значениями лейкоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$). Лейкоцитоз возрастал в следующем порядке: нет выявленных мутаций или только *DNMT3A/TET2/IDH1/2* → только *NPM1/FLT3/CEBPA* → *DNMT3A/TET2/IDH1/2* плюс *NPM1/FLT3/CEBPA* (см. рис. 1). Отношение пациентов со зрелым ИФ (CD34⁺CD117^{-/-}) опухолевых клеток к пациентам с незрелым ИФ (CD34⁺CD117⁺) возрастало в том же порядке (см. рис. 2). Таким образом, зрелый иммунофенотип был статистически значимо ассоциирован с наличием мутаций *NPM1/FLT3/CEBPA*

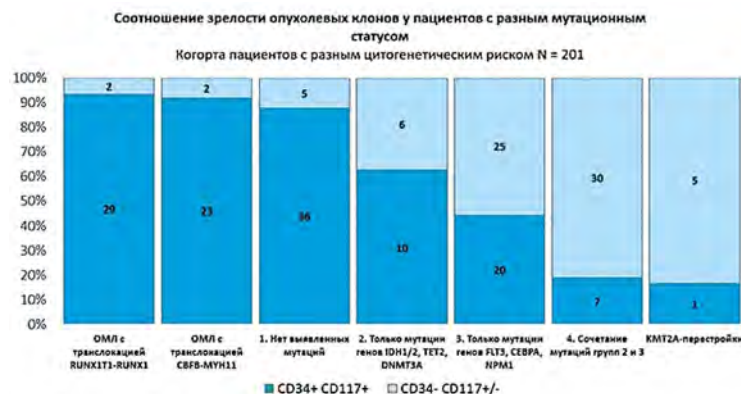


Рис. 2

($p < 0,001$). Напротив, *t(8;21)* и *inv(16)* были ассоциированы с незрелым ИФ (CD34⁺CD117⁺) ($p < 0,001$). Значения лейкоцитоза между группами с разным ИФ статистически достоверно не различались, кроме группы № 1 (CD34⁺CD117⁺CD13⁺CD33⁺MPO⁻) и № 6 с миеломоноцитарным ИФ. В последней наблюдались достоверно более высокие значения лейкоцитов ($p = 0,0045$) — см. рис. 3.

Закключение. Генетический профиль при ОМЛ статистически значимо ассоциирован с количеством лейкоцитов в дебюте заболевания. Мы продемонстрировали связь накопления мутационных событий и нарастания лейкоцитоза при ОМЛ. ОМЛ с драйверными, то есть более поздними онкогенными мутациями (*NPM1/FLT3/CEBPA*) ассоциирован с более зрелым иммунофенотипом опухолевого клона (CD34⁺CD117^{-/-}) и высоким лейкоцитозом.

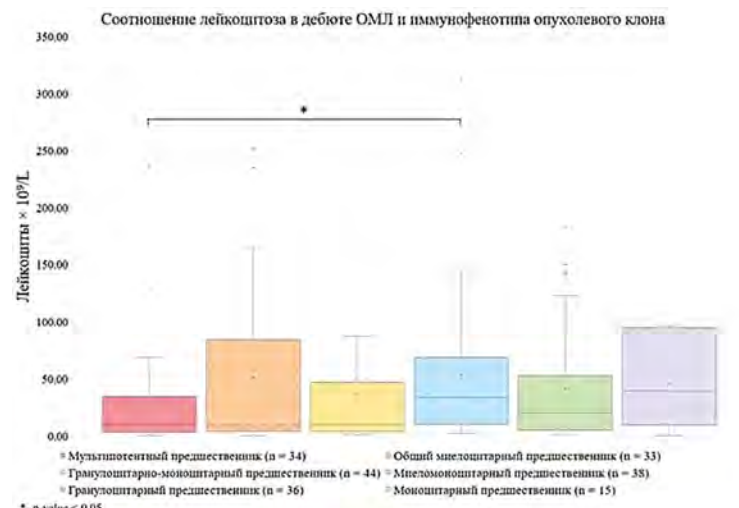


Рис. 3

Пирогова О. В.¹, Кудяшева О. В.¹, Черноус М. В.¹, Городнова М. А.¹, Ламден Д. К.¹, Новицкая К. А.¹, Смирнова А. Г.¹, Яковлева А. В.², Ионин В. А.², Ананьин А. М.², Моисеев И. С.¹, Кулагин А. Д.¹

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ AL-АМИЛОИДОЗЕ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

Введение. Клинические особенности и прогноз при системном AL-амилоидозе с поражением сердца недостаточно изучены и требуют мультидисциплинарного подхода.

Цель работы. Проанализировать проявления сердечного AL-амилоидоза, оценить факторы, влияющие на прогноз и результаты выживаемости.

Материалы и методы. В анализ включены 123 пациента с системным AL-амилоидозом и поражением сердца, наблюдавшиеся в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2004–2023 гг.

Результаты и обсуждение. Поражение сердца I, II, IIIа и IIIб стадии установлено у 13,8%, 50,4%, 17,9% и 17,9% пациентов соответственно. Хроническая сердечная недостаточность развилась у 65,9%, тяжелой степени — у 25,4%. Большинство (90,2%) пациентов, несмотря на наличие ХСН, имели сохранную фракцию выброса левого желудочка (ФВ) (>40%), среднее значение составило 59,6% (33–78). Индекс ударного объема левого желудочка (ИУО) был ниже нормы (<41 мл/м²) у 92,7% пациентов, среднее значение составило 26,1 мл/м² (8,3–49,5). Снижение ИУО было связано со стадией поражения сердца: 30,9, 26,8, 24,8 и 21,4 мл/м² для стадий I, II, IIIа и IIIб соответственно ($p = 0,006$). Общий глобальный стрейн (ОГС) был повышен >20% у 94,6% пациентов, среднее значение ОГС составило -13,8% (от -34,8 до -4,4) и ухудшался с увеличением стадии поражения сердца со средними значениями -17,8, -14,6, -13,1 и -9,6% для стадий I, II, IIIа и IIIб соответственно ($p = 0,007$). Фибрилляция предсердий была зафиксирована у 23%, наджелудочковая тахикардия — у 31,9%, наджелудочковые экстрасистолы — у 39,7% пациентов. Желудочковая экстрасистолия наблюдалась у 73,7%, желудочковая тахикардия — у 13,2%

пациентов. Синоатриальная блокада зарегистрирована у 6,6%, атрио-вентрикулярная блокада — у 19,8% пациентов. Синкопальные состояния возникли у 12,3% пациентов. Искусственный водитель ритма (ИВР) был установлен 8 пациентам. Необходимость установки ИВР коррелировала с тяжестью поражения сердца ($p = 0,003$). Частота тромбозоболоческих осложнений составила 13%: инфаркт миокарда — 11,4%, острое нарушение мозгового кровообращения — 5,7%. Тромбы в предсердиях выявлены у 2 пациентов (1,6%). Кумулятивная частота достижения гематологического ответа в течение 2 лет составила 56,96% и не зависела от стадии поражения сердца ($p > 0,05$). Двухлетняя частота достижения кардиального ответа составила 39,1%. До развития гематологического и кардиального ответа погибли 26,5% и 29,9% пациентов, соответственно. Общая выживаемость в течение 5 лет составила 62,6%, выживаемость без гематологического прогрессирования и ухудшения по основным органам — 39,3%. В регрессионном анализе Кокса подтверждены 3 независимых предиктора неблагоприятного исхода: уровень NT-proBNP ≥ 2500 пг/мл (ОР 3,231, 95% ДИ 1,455–7,144, $p = 0,004$), ИУО <25 (ОР 2,312, 95% ДИ 1,159–4,611, $p = 0,0174$), синкопе в анамнезе (ОР 2,883, 95% ДИ 1,19–6,986, $p = 0,0191$). Достижение гематологического ответа на терапию являлось фактором лучшего прогноза (ОР 0,073, 95% ДИ 0,033–0,162, $p < 0,0001$).

Закключение. Всесторонняя оценка поражения сердца при AL-амилоидозе в дебюте заболевания, адекватная кардиальная терапия могут снизить риск ранней летальности вследствие сердечных причин, а значит увеличить шанс достижения гематологического ответа и выживаемости.

Пирогова О. В.¹, Кудяшева О. В.¹, Черноус М. В.¹, Толстова С. В.¹, Новицкая К. А.¹, Саганова Е. С.², Сиповский В. Г.²,
Добронравов В. А.², Моисеев И. С.¹, Кулагин А. Д.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИЕЙ РЕНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, ²Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

Введение. Моноклональная гаммапатия ренального значения (МГРЗ) относится к группе плазмоклеточных дискразий, характеризующихся пролиферацией патологического клона плазматических или В-клеток, продуцирующих моноклональные иммуноглобулины, вызывающие прямое или опосредованное повреждение почек.

Цель работы. Проанализировать ответ на терапию и выживаемость у пациентов с МГРЗ.

Материалы и методы. В исследование включено 43 пациента с МГРЗ. Диагноз подтвержден наличием парапротеина в сыворотке крови и/или моче и патологического клона. Повреждение почек, связанное с выработкой моноклонального иммуноглобулина подтверждено гистологически, посредством биопсии почки. Всем пациентам проводилась антиклоновая терапия. Оценка гематологического (ГО) и почечного ответов (ОО) проводилась в соответствии с рекомендациями 2012 года. Анализ выживаемости выполнен методом Каплан — Мейера, кумулятивная частота ответов на терапию и рецидивов выполнена методом оценки конкурирующих рисков.

Результаты и обсуждение. Характеристика пациентов представлена в таблице. Медиана возраста пациентов составила — 56,9 (36–80) лет. I стадия установлена у 6 (14%), II — 22 (51%), III — 15 (35%) пациентов. Медиана суточной протеинурии составила 7,2 г/сут (0,51–44). Медиана СКФ 45 мл/мин/1,73 м² (3–105). Острое повреждение почек (ОПП) зарегистрировано у 11 (26%) пациентов, 2 (5%) из которых потребовалось проведение программного гемодиализа. Кумулятивная частота достижения гематологического ответа (ГО) в течение 2 лет составила 87%, медиана времени достижения ГО — 6 (4,1–7,8) мес., кумулятивная частота достижения почечного ответа в течение 5 лет — 72,7%, медиана времени достижения 18 (3,3–32,6) мес. Развитие ОПП статистически значимо снижало частоту и быстроту достижения почечного ответа (44,4% против 83,3%, медиана времени достижения не достигнута против 11 мес., для ОПП и без ОПП, соответственно). Медиана наблюдения за пациентами составила 49,6 (3,9–170,3) мес. Общая выживаемость (ОВ) в течение 5 лет составила 81,4%. Достижение ГО ассоциировалось с улучшением ОВ (90% против 44%, $p<0,001$ для пациентов достигших ГО и не достигших ГО соответственно). Статистически значимого влияния на ОВ не оказали возраст, тип парапротеина, наличие нефротического синдрома,

программный гемодиализ, острое повреждение почек. Выживаемость без гематологического прогрессирования и ухудшения функции почек (ВБП) в течение 5 лет составила 53,5%. Кумулятивная частота рецидивов/прогрессирования (гематологического и органного) составила 41%, и зависела от стадии поражения почек (64,3% против 31,6% против 16,6%, для III, II, I стадий, соответственно, $p=0,02$).

Заключение. Достижение гематологического ответа у пациентов с МГРЗ является основополагающим фактором, влияющим на общую выживаемость. Поздняя диагностика приводит к усугублению тяжести поражения почек, а также к развитию ОПП на уже имеющееся хроническое повреждение, что снижает вероятность развития почечного ответа и повышает риск прогрессирования.

Таблица. Характеристика пациентов (n=43)

Показатель	Число пациентов, n (%)
Пол	
Мужчины	25 (58)
Женщины	18 (42)
Тип парапротеина	
IgA	5 (11)
IgG	15 (35)
IgM	9 (21)
LC	14 (33)
Kappa	26 (63,4)
Lambda	15 (36,6)
Стадия поражения почек	
I	6 (14)
II	22 (51)
III	15 (35)
Нефротический синдром	34 (79)
Острое повреждение почек	11 (26)
Диализ	2 (5)
Медиана (диапазон) суточной протеинурии, г/сут	7,2 (0,51–44)
Медиана (диапазон) СКФ, мл/мин/1,73 м ²	45 (3–105)
Ауто — ТГСК	8 (18,6)
Терапия	
VCD	15 (35)
VD	15 (35)
Даратумумаб+	2 (5)
Ритуксимаб+	5 (13)
Иксазомиб+	1 (2)
Мелфалан, глюкокортикостероиды	4 (10)

Пискунова И. С., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Захарько Е. И., Атрошенко Е. А., Гармаш А. С., Двирных В. Н., Кохно А. В., Ликольд Е. Б.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ С АТИПИЧНЫМ ИММУНОФЕНОТИПОМ (CD23-)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Диагноз хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) верифицируется на основании выявления $\geq 5000/\text{мкл}$ моноклональных В-лимфоцитов, которые по данным иммунофенотипического исследования (ИФТ) экспрессируют антигены CD20^{low+} CD5⁺ CD23⁻ CD200⁻ CD43⁺ ROR1⁺ CD79b⁺ CD81⁺. Однако в ряде случаев при ХЛЛ выявляется атипичный иммунофенотип, наиболее часто CD5⁻ или CD23⁻. В таком случае необходимо провести дифференциальную диагностику с другими лимфомами. Антиген CD23 — трансмембранный гликопротеин, который играет важную роль в процессе злокачественной трансформации, является одним из значимых маркеров в диагностике ХЛЛ. В норме его экспрессия составляет менее 20%, при патологической трансформации клетки отмечается его высокая экспрессия. Атипичный ХЛЛ отличается от классического низкой/отсутствующей экспрессией CD23. Наиболее часто отсутствие экспрессии CD23 наблюдается при лимфоме из клеток мантии, в таком случае обнаружение диагностической транслокации t(11;14)/экспрессии циклина D1 в опухолевых клетках позволяет с уверенностью верифицировать диагноз. При атипичном ХЛЛ по данным литературы чаще выявляются трисомия 12, немутированный статус генов IGTV, экспрессия CD38.

Цель работы. Оценка клинических и молекулярно-генетических особенностей ХЛЛ с атипичным иммунофенотипом CD23⁻.

Материалы и методы. В клинко-диагностическом отделении «НМИЦ гематологии» в 2023 г. было выявлено 5 случаев ХЛЛ с атипичным иммунофенотипом — CD23⁻, при наличии экспрессии других маркеров, характерных для ХЛЛ. Для исключения лимфомы из клеток мантии всем пациентам проводили FISH исследование на t(11;14), гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования костного мозга, лимфатического узла (л/узла). Исследовали молекулярно-генетические факторы прогноза ХЛЛ: del(13q14), del(11q22), del(17p13)/TP53, трисомия 12, мутационный статус генов IGTV, стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ).

Результаты и обсуждение. ХЛЛ с атипичным иммунофенотипом выявлен у двух мужчин и трех женщин в возрасте от 41 до 78 лет (медиана — 69 лет). Диагноз подтвержден гистологическим и ИГХ исследованием костного мозга/биоптата л/узла. При СЦИ комплексные нарушения кариотипа выявлены у двух пациентов. По данным FISH исследования ни у одного из пациентов t(11;14) не обнаружена, у двух пациентов выявлена трисомия 12, у двух — del(17p13)/TP53. Мутационный статус генов IGTV определен у 4 пациентов: у троих выявлен немутированный вариант, у одного — мутированный (таблица). Показания для проведения специфической терапии имелись у одной пациентки с комплексным кариотипом (назначено лечение ибрутини-бом), четверым пациентам проводится динамическое наблюдение.

Заключение. процесс диагностики ХЛЛ при атипичном иммунофенотипе сложнее, чем при классическом варианте и требует применение расширенного гематологического обследования для исключения других лимфом. Терапевтические подходы при CD23⁺ ХЛЛ в настоящее время такие же, как и при классическом варианте. Необходимо дальнейшее изучение клинического значения атипичного иммунофенотипа CD23⁺ на большой выборке пациентов.

Пискунова И. С., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Пластинина Л. В., Данилина А. М., Зайцев Д. А., Троицкая В. В.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХЛЛ) В АСПЕКТЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЙ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Телемедицина — новое направление в медицине, объединяющее использование информационных систем для удаленных консультаций уровня «врач-врач», задачей которого является обмен медицинскими данными для получения рекомендаций экспертного уровня. ХЛЛ — это распространенное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются зрелые клональные лимфоциты. В последние годы ХЛЛ стал одним из наиболее изученных и обсуждаемых нозологий в гематологии. Терапевтическая стратегия претерпела значительные изменения с открытием молекулярно-генетических механизмов заболевания и внедрением новых таргетных препаратов. Однако в ряде случаев сложности в диагностике и назначении лечения, в т.ч. осложнений заболевания, нетипичных очагов поражения требуют коллегиального обсуждения. В такой ситуации телемедицина служит быстрым и эффективным каналом коммуникации.

Цель работы. Оценить количество, структуру и востребованность телемедицинских консультаций (ТМК) при ХЛЛ.

Материалы и методы. Проведен анализ различных параметров ТМК за период с 2019 года по август 2023 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты и обсуждение. За 4 года 8 месяцев проведено 515 ТМК по поводу больных ХЛЛ, что составляет 4,9% от всех нозологий. Из них плановые ТМК составили 96%, неотложные — 4%. Наибольшее число запросов поступило с целью уточнения тактики лечения (96%), реже ТМК проводились для уточнения диагноза (11,1%), госпитализации (9,3%), пересмотра гистологических и иммуногистохимических препаратов (1,4%), консультации КТ/МРТ снимков (0,4%). По результатам ТМК была изменена/уточнена схема лечения у 295 (57,3%) пациентов, из них в 40% случаях была назначена таргетная терапия. Дообследование рекомендовано в 222 (43,1%) случаях: выполнение молекулярно-генетических исследований

Таблица. Характеристика пациентов с атипичным иммунофенотипом (CD23⁺)

№	Лейкоциты x10 ⁹ /л	Экспрессия CD23 (%)	FISH (к/м)	СЦИ	IGHV
1	225	2,2	трисомия 12	комплексный кариотип	не мутирован
2	38	0,1	del 17p13	-	мутирован
3	80	3,8	трисомия 12	47,XY,+12,der(14)[1]/46,XY[29]	не мутирован
4	40	0,1	норма	комплексный кариотип	не мутирован
5	85	13,9	del 17p13	-	-

факторов прогноза (del17p13, мутация гена TP53, мутационный статус генов IGHV), а также пересмотр гистологических и ИГХ препаратов. Запросы по пациентам с ХЛЛ поступали в 80,6% случаев из многопрофильных медицинских организаций различных субъектов РФ, в 18,1% случаев из онкодиспансеров/онкоцентров, в 1,4% случаев из других федеральных центров. Наибольшее число ТМК проведено с медицинскими организациями Алтайского края (57), Республики Бурятия (35), Челябинской области (27), Владимирской и Смоленской областей (по 26). С медицинскими организациями 19 субъектов РФ ТМК по поводу больных ХЛЛ не проводились (Республика Северная Осетия, Саратовская область, Астраханская область и др.). Востребованность в ТМК при ХЛЛ по федеральным округам представлена в таблице.

Заключение. Отмечается повышение актуальности и востребованности ТМК по ХЛЛ в различных субъектах РФ. Востребованность в ТМК при ХЛЛ неоднородна в различных регионах РФ. Отмечается высокая частота назначений таргетной терапии при ХЛЛ в результате ТМК.

Таблица. Востребованность в ТМК при ХЛЛ в различных федеральных округах РФ за период 2019 — август 2023 гг.

№	Федеральный округ РФ	Число ТМК по ХЛЛ, ед.	Доля ТМК по ХЛЛ, %
1	Центральный ФО	138	26,8%
2	Сибирский ФО	105	20,4%
3	Приволжский ФО	76	14,8%
4	Уральский ФО	61	11,8%
5	Дальневосточный ФО	53	10,3%
6	Южный ФО	35	6,8%
7	Северо-Кавказский ФО	32	6,2%
8	Северо-Западный ФО	12	2,3%
9	Другие регионы	3	0,6%

Плиева И. И., Фидарова З. Т., Бессмертный Д. К., Лучкин А. В., Дроков М. Ю., Абрамова А. В., Булгаков А. В., Троицкая В. В., Михайлова Е. А., Паровичникова Е. Н.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «НИЗКИХ ДОЗ» ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФОСФАМИДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК БОЛЬНЫМ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при наличии HLA-идентичного родственного донора остается терапией выбора у молодых больных с тяжелой формой апластической анемии (тАА). Однако при наличии тяжелых инфекционных осложнений в дебюте заболевания или в случае рефрактерной АА, при отсутствии HLA-идентичного родственного донора, в условиях лимита времени целесообразно рассматривать проведение гаплоидентичной ТГСК. Нередко состояние больного на момент выполнения трансплантации не представляет возможным введение в дальнейшем полных доз посттрансплантационного циклофосфамида (ПТ-ЦФ), в связи с чем в настоящее время в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России применяется ПТ-ЦФ в низких дозах (25 мг/кг вместо 50 мг/кг/сут) [Xiaodi Ma et al. Front Immunol. 2023].

Цель работы. Проанализировать опыт применения «низких доз (25 мг/кг)» ПТ-ЦФ при трансплантации от HLA-идентичного или гаплоидентичного родственного донора больным АА.

Материалы и методы. В отделении ХТ гемобластозов и ДК с блоком ТКМ и ТГСК НМИЦ гематологии с 2020 по 2023 г. было проведено 4 алло-ТГСК от гаплоидентичного и 1 алло-ТГСК от HLA-идентичного доноров больным тАА и сверхтяжелой АА (стАА) с применением схемы профилактики РТПХ с введением ПТ-ЦФ в дозе 25 мг/кг в +3, +4 дни. Характеристика больных представлена в таблице 1. Все больные были на разных этапах течения болезни: *de novo* АА, рецидив АА и рефрактерная АА.

Результаты и обсуждение. Трое больных живы на момент анализа, один из которых (№ 5) находится на ранних сроках после аллогенной ТГСК. С целью укорочения периода нейтропении

всем больным вводился гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) в посттрансплантационном периоде. Двое больных (№ 3, 4) погибли в результате прогрессии инфекционных осложнений: на фоне гипофункции трансплантата (№ 3) и до момента приживления (№ 4). У больного (№ 3) отмечалось развитие острой РТПХ с поражением печени, однако не исключалось

токсическое воздействие вводимых антибиотических препаратов, инфекционных поражений. Остальные больные без проявлений РТПХ.

Закключение. Введение «низких доз» ПТ-ЦФ может быть применимо без изменения риска развития РТПХ у больных АА после алло-ТГСК на любом этапе лечения.

Таблица. Характеристика больных

№ больного	Диагноз	Возраст на момент ТГСК	Время от установ ки диагноза до проведения ТГСК	ИСТ	Характеристика донора	Режим кондиционирования	Схема профилактики РТПХ	Осложнения на момент ТГСК	Время восстановления нейтрофилов более 500 кл/мкл	РТПХ	Состояние на момент анализа
№1	de novo тАА	18	1,5 мес	нет	Мать, 40 лет	кАТГ/Флу/Трео, с +5 дня Г-КСФ	РiCy+ CSA+ MMF30	Мукормикоз пазух носа	28 дней	-	+ 16 мес, ПР
№2	Рефрактерная тАА	21	9 мес	hATG, CSA	Мать, 46 лет	кАТГ/Флу/Трео, с +5 дня Г-КСФ	РiCy+ CSA+ MMF30	Пневмония, ИАЛ, парапроктит	15 дней	-	+ 4 мес, ПР
№3	Рецидив тАА	24	72 мес	3 курса hATG, CSA	Мать, 43 года	Флу/Трео, с +20 дня Г-КСФ	РiCy+ CSA+ MMF30	Пневмония, ОДН, сепсис (<i>Fusarium spp.</i>)	16 дней	Острая РТПХ с поражением печени	Гипофункция трансплантата, +4 месяца, смерть от инфекционных осложнений
№4	de novo стАА	29	3,5 мес	hATG, CSA	Гапло-идентичный брат, 42 года	Флу/Трео, с +5 дня Г-КСФ	РiCy+ CSA+ MMF30	ИАЛ, двусторонняя пневмония, клостридальный колит, острая анальная трещина, сепсис, септический шок, ПОН	-	-	Смерть на +8 день от инфекционных осложнений, полиорганной недостаточности
№5	de novo стАА	29	2 мес	нет	HLA-идентичный брат, 32 года	кАТГ/Флу/Трео, с +5 дня Г-КСФ	РiCy+ CSA+ MMF30	ОГС, полирезистентный сепсис (<i>A.baumannii</i>), очаговое поражение легких, печени, селезенки смешанной этиологии, некротическая энтеропатия, ПОН	17 дней	-	+21 день, сохраняются инфекционные осложнения

ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
РТПХ — острая реакция «трансплантат против хозяина»
тАА — тяжелая апластическая анемия
стАА — сверхтяжелая апластическая анемия
ИСТ — иммуносупрессивная терапия
кАТГ — кроличий антиглобулиновый глобулин
Флу — флуорабин
Трео — тресульфат

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
РiCy — посттрансплантационный циклофосфамид
CSA — циклоспорин А
MMF30 — микофенолата мофетил в суточной дозе 30 мг/кг
ОДН — острая дыхательная недостаточность
ИАЛ — инвазивный аспергиллез легких
ОГС — острый гепатит С
ПОН — полиорганная недостаточность

Познякова Ю. М., Пшеничникова О. С., Мишина О. С., Толмачева А. О., Пустовая Е. И., Яковлева Е. В., Меликян А. Л., Зозуля Н. И., Сурин В. Л.

СПЕКТР МУТАЦИЙ ГЕНА *МУН9* В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является наиболее распространенной причиной тромбоцитопении. Однако до установления такого диагноза следует исключить другие возможные причины тромбоцитопении, например, наследственные нарушения тромбопоэза, среди которых с повышенной частотой (1:25000) встречаются МУН9-ассоциированные заболевания (в частности, аномалия Мэя — Хегглина). Дифференциация МУН9-ассоциированных заболеваний и ИТП сложна, а неправильный диагноз приводит к неэффективному или даже ухудшающему состоянию пациента лечению. МУН9-ассоциированные заболевания характеризуются макротромбоцитопенией, тельцами Деле и агрегатами белка МУН9 в цитоплазме нейтрофилов, наблюдающимися с рождения. У большинства больных в течение жизни развиваются одно или несколько дополнительных проявлений, включая нейросенсорную тугоухость, заболевания почек, катаракту или повышение активности печеночных ферментов. МУН9-ассоциированные заболевания возникают в результате мутаций в гене *МУН9*, имеют аутосомно-доминантное наследование (35% случаев *de novo*).

Цель работы. Целью данной работы было описание спектра мутаций гена *МУН9* в российской популяции.

Материалы и методы. Данная работа является частью нашего исследования, посвященного наследственным тромбоцитопатиям среди населения России. Мы провели молекулярно-генетический анализ для пациентов, поступивших с подозрением на наследственное нарушение тромбопоэза, имеющих тромбоцитопению с детства и/или

семейный анамнез, аномалии тромбоцитов для исключения ИТП. Для шести из семи неродственных пациентов проверка наличия МУН9-ассоциированного заболевания проводилась секвенированием по Сэнгеру, у одного пациента мутация МУН9 была обнаружена с использованием таргетной NGS-панели.

Результаты и обсуждение. У семи неродственных пациентов мы обнаружили три известных патогенных варианта: p.Arg702His (N=1), p.Arg1165Cys (N=3) и p.Glu1841Lys (N=3). Все они располагались в так называемых «горячих точках», ранее описанных для мировой популяции. Мутации, выявленные у российских пациентов с МУН9-ассоциированными заболеваниями, идентичны наиболее распространенным в мировой популяции. Известно, что p.Arg702His приводит к наиболее тяжелому фенотипу, проявляющемуся по-разному (тяжелая тромбоцитопения, нефропатия, потеря слуха). У единственного пациента в нашей выборке с этим вариантом также наблюдалась потеря слуха. Вариант p.Arg1165Cys также связан с высоким риском потери слуха в возрасте до 60 лет, а p.Glu1841Lys обычно не приводит к негематологическим проявлениям. В нашей выборке у пациентов с этими двумя вариантами наблюдалась только макротромбоцитопения.

Закключение. МУН9-ассоциированные заболевания являются частой причиной тромбоцитопении, поэтому важно дифференцировать их от ИТП для назначения соответствующей терапии. Генетическое тестирование позволяет провести такую дифференциацию и оценить необходимость привлечения медицинских специалистов по сопутствующим патологиям.

Покровская О. С., Кузьмина Л. А., Конова З. В., Васильева В. А., Довыденко М. В., Королева О. М., Меликян А. Л., Рисинская Н. В., Гальцева И. В., Паровичникова Е. Н.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОФИБРОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Даже в эру ингибиторов JAK2 трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток является единственным

методом терапии миелофиброза (МФ), позволяющим добиться полного излечения.

Цель работы. Целью работы была оценка эффективности алло-ТГСК при МФ.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2017 по 2023 годы выполнено 19 алло-ТГСК 15 пациентам с МФ. Среди 15 пациентов было 9 мужчин и 6 женщин, медиана возраста составила 44 года (от 23 до 63). У 14 был диагностирован первичный МФ, у 1 пациента — в исходе эссенциальной тромбоцитемии. Длительность заболевания до алло-ТГСК составила от 4 до 197 мес (мед. 24). Согласно DIPSS+, у 53,4% пациентов определялся высокий риск, у 26,6% — промежуточный-2 и у 20% — промежуточный — 1. У 8 пациентов выявлялась мутация *JAK2 V617F*, у 2 — *MPL*, у 4 — *CALR*, и в 1 случае была тройная негативность (*ASXL+*). 86,7% пациентов до алло-ТГСК проводилась терапия руксолитинибом длительностью от 3 до 27 мес. (мед. 6). 10 пациентам первая трансплантация была выполнена от родственного или неродственного полностью совместимого донора, 4 от неродственного несовместимого донора (9/10) и 1 — от гаплоидентичного донора. В качестве источника ГСК в 66,7% случаев использовались мобилизованные ГСК периферической крови, в 33,3% случаев — костный мозг. Всем пациентам проводилось предтрансплантационное кондиционирование в режиме пониженной интенсивности. С целью профилактики РТПХ 46,7% пациентов получили схему АТГ+CSA+mtx+/-MMF, также 46,7% — ПТ ЦФ+CSA+MMF и в 1 случае использовалась α Т-клеточная/CD19-деплеция.

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения 38 мес. (от 1 до 60) живы 11 пациентов (73,3%). У 11 из 15 пациентов

констатировано приживление трансплантата. У 4 пациентов развилась первичная несостоятельность, из них 1 восстановился на +54 день хозяйским кроветворением. Гипофункция трансплантата отмечена у 2 пациентов. Повторные трансплантации выполнены 4 пациентам (3 в связи с первичной несостоятельностью и 1 пациенту из-за нарастающего смешанного кроветворения). Рецидивы заболевания не зафиксированы. Причиной смерти у всех пациентов были инфекционные осложнения (у 2 на фоне стероид-рефрактерной оРТПХ 3–4 ст, в 1 случае пациент погиб до восстановления кроветворения после 2-ой алло-ТГСК и еще 1 на фоне посттрансплантационного ЛПЗ). При оценке динамики химеризма после алло-ТГСК отмечена длительная персистенция смешанного кроветворения. Лишь у 36% пациентов на +30 день определялось 95–100% донорского кроветворения, у 14% донорское кроветворение отсутствовало и у 50% было смешанное кроветворение, что потребовало модификации или отмены иммуносупрессивной терапии, а также трансфузий лимфоцитов донора. Только к +180 дню после алло-ТГСК у 89% пациентов восстановилось донорское кроветворение.

Заключение. ОВ после алло-ТГСК составила 72% при медиане наблюдения 36 мес, все события зафиксированы в течение первого года после алло-ТГСК. Отмечена длительная персистенция хозяйского кроветворения. Благодаря своевременной модификации и деэскалации иммуносупрессивной терапии, проведению трансфузий лимфоцитов донора восстановление донорского кроветворения констатируется у большинства пациентов к +180 дню.

Поспелова Т. И.¹, Войтко М. С.¹, Нечунаева И. Н.², Воронцова Е. В.³, Шебуняева Я. Ю.³

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», ²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», ³ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) — новообразование лимфатической системы, развивающееся как локальная трансформация клеток В-клеточной природы, приводящая к появлению многоядерных клеток Березовского — Рид — Штернберга. Заболевание является относительно редкой патологией, тем не менее в возрастной категории 20–30 лет ЛХ считается одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей, что обуславливает высокую социальную значимость данного заболевания.

Цель работы. Оценить общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) в Новосибирске в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включено 408 пациентов с кЛХ, наблюдавшихся и получавших лечение в гематологическом отделении ГБУЗ НСО ГКБ № 2 и ГБУЗ ГНОКБ г. Новосибирска с января 2008 г. по декабрь 2021 г. Медиана возраста пациентов составила 33 года (диапазон 26–44 года). Женщин было 223 (54,7%), мужчин — 185 (45,3%). Преобладали больные с III (n=103; 25,2%) и IV (n=120; 29,4%) стадиями кЛХ, II стадия установлена у 185 (45,4%) пациентов. Согласно критериям GHSG выделены группы пациентов с ранними стадиями и благоприятным прогнозом (n=88; 21,6%), ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом (n=74; 18,2%) и распространенными стадиями ЛХ (n=246; 60,2%). Лечение по программе ABVD получали 132 (32,3%) больных, ABVD с эскалацией до BEACOPP — 47 (11,5%). Терапия по протоколам BEACOPP проводилась у 229 (56,2%) пациентов. Последующая лучевая терапия (ЛТ) назначалась 202 (49,5%) больным. В проведении второй линии терапии нуждалось 89 (21,8%) пациентов с рецидивами

и резистентным течением кЛХ. Для статистической обработки результатов использовалась программа Statistica 13.0.

Результаты и обсуждение. 10-летняя ВБП у пациентов со II стадией составила 87%, в то время как у пациентов с III–IV стадией — только 69% (p=0,002). 10-летняя ОВ у пациентов с локальными стадиями составила 91%, а у пациентов с генерализованными стадиями — 79% (p=0,0006). 10-летняя ОВ у пациентов моложе 45 лет была 88%, а у пациентов старше 45 лет — 69%. 10-летняя ВБП у больных моложе 45 лет составила 84%, старшей возрастной группы — 60% (p=0,001). При оценке эффективности консолидирующей ЛТ показатели ОВ оказались статистически значимо выше в группе пациентов, получавших комбинированную химиолучевую терапию (p=0,0006). Так, 3-, 5- и 10-летние ОВ больных кЛХ, получавших ЛТ после этапа противоопухолевого лечения, оказались равными 98,9, 96,1 и 95,1%, тогда как у пациентов без ЛТ в анамнезе эти показатели составили 93,2, 86,4 и 80,1% соответственно. Анализ ВБП в данной группе больных показал, что 3- и 5-летняя ВБП были равны 93 и 88%, 10-летняя — 81%. Аналогичные показатели у больных без ЛТ в анамнезе составили 92, 85 и 73%.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высоких показателях долгосрочной выживаемости больных кЛХ и вполне сопоставимы с данными других исследовательских групп. Тем не менее необходимо продолжать дальнейший научный поиск с целью разработки оптимальных риск-адаптированных программ противоопухолевой терапии кЛХ и определения дальнейших перспектив улучшения результатов лечения.

Поспелова Т. И.¹, Агеева Т. А.¹, Солдатов Г. С.¹, Войтко М. С.¹, Шебуняева Я. Ю.²

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»

Введение. Неоспоримой проблемой современной гематологии является возникновение гепатотоксичности. По данным ряда авторов частота развития токсического поражения печени на фоне программной полихимиотерапии (ПХТ) составляет от 14,3% до 100%. К основным причинам поражения печени относят токсическое воздействие химиолучевой

терапии, метаплазию органа опухолевыми клетками, нарушение метаболизма и явления интоксикации, патогенетически обусловленные течением гемобластоza и его инфекционных осложнений. Развитие лекарственного поражения печени зачастую препятствует проведению в полном объеме противоопухолевой терапии, а также влияет на прогноз заболевания.

Цель работы. Определить клинические, лабораторные и морфологические признаки, характеризующие поражение печени при гемобластозах.

Материалы и методы. В одномоментное исследование включено 248 больных гемобластозами — лимфомой Ходжкина (ЛХ), неходжкинскими злокачественными лимфомами (НХЛ), острыми лейкозами. Пациенты обследованы в период ремиссии, продолжительность которой, в среднем, составила $24 \pm 5,1$ мес. Все больные получили стандартную ПХТ, а больные ЛХ и НХЛ — комбинированную химиолучевую терапию. У 6,2% больных при проведении ПХТ использовали гемотрансфузии. Степень выраженности гепатотоксических проявлений оценивали с помощью биохимического анализа крови, УЗИ органов брюшной полости (ОБП), ПЭТ-КТ и гистологического исследования биоптатов печени.

Результаты и обсуждение. Длительная цитостатическая терапия, в среднем, у 65% больных дает центрлобулярный стеатоз с умеренным повышением аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, у 43,5% — синдром холестаза. У 22% больных отмечено повышение уровней трансаминаз, что расценено как синдром цитолиза. Степень выраженности этих изменений была минимальной. При проведении больным УЗИ ОБП у 22% обследуемых диагностирована гепатомегалия, а у 55,2% — диффузные изменения в печени. При оценке

печеночного кровотока с помощью доплерографического исследования гепатопортальной системы выявлено расширение печеночных вен у 31,6% больных, признаки портальной гипертензии — у 23,7%. Снижение линейной и объемной скоростей в воротной вене зарегистрировано у 28,9% и 51,3% соответственно. У всех больных выявлен хронический гепатит минимальной (21,4%), слабовыраженной (59,5%) и умеренно выраженной (19,1%) степени активности, с фиброзом I–III степени. У 18,4% больных отмечена трансформация в цирроз печени. При гистологическом исследовании биоптатов печени больных гемобластозами регистрировалось умеренно нарушенное балочное строение в результате дистрофических изменений гепатоцитов. Дистрофические процессы были представлены преимущественно гидропической и баллонной дистрофией гепатоцитов, моноцеллюлярным некрозом, воспалительной инфильтрацией из лимфоцитов, гистиоцитов с примесью плазматических клеток, нейтрофилов и эозинофилов, инфильтрация имела место преимущественно в портальных трактах.

Заключение. У большинства больных гемобластозами отмечено значительное нарушение функционально-морфологического состояния печени. Особенности поражения печени в данной группе пациентов являются выраженные морфологические изменения при минимальных биохимических и неяркой клинической картине.

Поспелова Т. И.¹, Лямкина А. С.¹, Борковская А. А.², Колесникова М. А.², Дараган Е. В.³, Нечунаева И. Н.², Воронцова Е. В.³, Обгольц Ю. Н.², Мельниченко Е. В.²

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ХМЛ В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ РЕГИОНЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский Государственный медицинский университет» Минздрава России, ²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска,

³ГБУЗ НСО «Новосибирская государственная областная клиническая больница»

Введение. В настоящее время в гематологии удалось добиться значимых результатов терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ), но в реальной клинической практике в регионах остается много проблем, которые приводят к ухудшению результатов терапии: недостаточная приверженность больных к лечению, отсутствие должного контроля со стороны врачей первичного амбулаторного звена за приемом лекарственных препаратов и побочными эффектами терапии.

Цель работы. Сравнить результаты терапии ХМЛ в г. Новосибирске и районах Новосибирской области (НСО).

Материалы и методы. Проанализирована заболеваемость, распространенность ХМЛ и результаты терапии у 149 больных из г. Новосибирска и 84 из НСО, сравнимых по полу, возрасту, фазам заболевания и группам риска ХМЛ, получавших таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) 1–3 линий 12 мес. и более. Оценены 5-летняя, 10-летняя общая выживаемость (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ).

Результаты и обсуждение. Заболеваемость ХМЛ с 2006 г. по 2021 г. составила 0,67:100 тыс. населения в год в Новосибирске и 0,68:100 тыс. населения в год в НСО, уровень заболеваемости за 15 лет вырос в 3 раза, что связано с улучшением диагностики ХМЛ в регионе. Распространенность ХМЛ в Новосибирске за последние 15 лет выросла с 3,43 до 9,44 случаев на 100 тыс. населения (в 2,74 раза), в НСО — с 1,84 до 7,2: на 100 тыс. (в 3,91 раза), что связано с улучшением результатов терапии гемобластоза. Результаты терапии ИТК 1 линии (иматинибом) в городе и области достоверно не отличались (ПГО 91,9%:91,6%; ПЦО 68,4%:60,7% и БМО 58,4%:52,4%

соответственно). Однако итоговые результаты терапии всех трех линий ИТК достоверно выше в городе, чем в области (ПГО 91,9%:91,7%; но ПЦО 81,9%:65,5% ($p=0,002$); БМО 70,5%:55,9% ($p=0,026$); ГМО 50,3%:27,4% ($p=0,0007$); неудача терапии 18,1%:34,5% ($p=0,026$) соответственно). Медиана ОВ не достигнута, 5-летняя ОВ составила в Новосибирске и в области 96,9%:91,4%, расчетная 10-летняя ОВ — 89,4%:82,2% соответственно. Медиана БСВ не достигнута, 5-летняя БСВ в городе составила 70,1%, в НСО — 54,5%, прогнозируемая 10-летняя БСВ в городе 64,4%, в НСО — 51,2%, $p=0,011$. При многофакторном анализе наиболее значимыми предикторами снижения ОВ больных ХМЛ явились: уровень баллов коморбидности (4–8 баллов/0–3 балла) (ОШ — 2,830, ДИ 95% 1,148 — 6,979, $p=0,024$) и достижение ПЦО/не достижение ПЦО (ОШ — 0,124, ДИ 95% 0,016 — 0,954, $p=0,045$). Наиболее значимыми предикторами вероятности достижения БМО явились: наличие группы нежелательных явлений, снижающих приверженность больных к терапии (выраженный диспепсический синдром после приема ИТК, боли в мышцах, суставах, судороги)/отсутствие нежелательных явлений (ОШ — 0,385, ДИ 95% 0,210–0,704, $p=0,002$) и приверженность/не приверженность больного к терапии (ОШ — 17,738, ДИ 95% 2,232–134,933, $p=0,005$).

Заключение. Выявлено снижение итоговой эффективности таргетной терапии трех линий ИТК при ХМЛ в Новосибирской области ввиду большой удаленности гематологической помощи (> 400–600 км), некомплаентности больных и несвоевременного перевода больных на ИТК 2–3 линий из-за недостаточного контроля за больными со стороны участковых терапевтов первичного амбулаторного звена.

Поспелова Т. И.¹, Березина О. В.¹, Нечунаева И. Н.¹, Ковынев И. Б.¹, Обгольц Ю. Н.², Колесникова М. А.², Борковская А. А.², Мишенин А. В.², Мельникова Т. В.², Бурундукова М. В.², Мельниченко Е. В.²

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В г. НОВОСИБИРСКЕ

¹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ГБУЗ НСО «ГКБ № 2», ²ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»

Введение. В терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) в последние десятилетия наблюдается изменение парадигмы лечения, что обусловлено появлением таргетной терапии. Однако доступность данных препаратов в различных регионах России ограничена и иммунохимиотерапия (ИХТ) остается основной опцией лечения у пациентов с ХЛЛ как в первой, так и последующих линиях терапии. В связи с этим представляет интерес региональный анализ подходов к терапии ХЛЛ.

Цель работы. Оценить результаты терапии больных ХЛЛ в Городском гематологическом центре г. Новосибирска (ГГЦ).

Материалы и методы. Проанализированы данные медицинской электронной базы пациентов с ХЛЛ, находящихся на диспансерном учете в ГГЦ г. Новосибирска с 2017 по 2023 г. Диагноз заболевания и оценка ответа на терапию устанавливались на основании международных критериев IWCLL. Расчет общей (ОВ) и бессобытийной

выживаемости произведен методом Каплан — Майера в группе больных, получивших лечение.

Результаты и обсуждение. В ГГЦ г. Новосибирска наблюдалось 519 человек с диагнозом ХЛЛ. Распределение по полу: мужчины — 48,6%, женщины — 51,4%. Медиана возраста на момент постановки диагноза — 68 лет (от 31 до 95 лет). Основную долю составляют пациенты старше 60 лет — 68,6%, а пациентов моложе 50 лет — 4,4%. ИХТ получили 253 (48,7%) больных. В I линии протоколы с флюда-рабином (FCR, FCR-light) проведены 82 (32,4%) больным, курс RB получили 74 (29,3%) больных, другие протоколы ИХТ — 36 (14,2%) человек, у 61 (24,1%) больных была смена протоколов по разным причинам. 5-летняя ОВ пациентов, получивших I линию терапии, составила 82%, 5-летняя БСВ — 46%. Применение протоколов с флюда-рабином позволило достичь общего ответа (ОО) у 72 (88%) больных, из них полных ремиссий (ПР) — 49,2%, 5-летняя ОВ составила 85%. На терапии по протоколу RB общий ответ получен у 63 (85%) пациентов, из них ПР — 41,7% человек, 5-летняя ОВ составила 61%. II линию терапии получили 99 человек, из них у 34% — ранний рецидив,

у 52% — поздний рецидив и у 14% человек отмечено рефрактерное течение заболевания. Во второй и последующих линиях терапии применялись протоколы ИХТ, а также таргетная терапия. Таргетные препараты (ибрутиниб, акалабрутиниб, венетоклакс) получили 45 человек, из них 41 (91%) больных имели рефрактерное/рецидивирующее течение заболевания. Медиана линий терапии до получения данных препаратов составила 3. Общий ответ пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением заболевания достигнут у 72% больных, из них полная ремиссия — у 21,8% пациентов, частичная ремиссия — у 49,2% человек.

Заключение. Подходы к лечению больных ХЛЛ в Городском гематологическом центре г. Новосибирска позволяют достигать достаточной общей эффективности терапии, у пациентов с рецидивами преобладают частичные ремиссии. Существует проблема своевременного назначения таргетных препаратов. Проведение подобного анализа необходимо для ведения актуального регистра больных ХЛЛ и эффективного планирования препаратов в рамках программы 14 ВЗН и таргетной терапии.

Поспелова Т. И.¹, Бабаева Т. Н.¹, Обгольц Ю. Н.², Сибицева В. Н.³

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России, ²ГБУЗ НСО «ГКБ № 2» (г. Новосибирск), ³ГБУЗ НСО «ГНОКБ» (г. Новосибирск)

Введение. Современная заместительная терапия и обеспеченность концентратами факторов свертывания позволяют пациентам эффективно предотвращать кровотечения, и предупреждать развитие патологии суставов. Однако, несмотря на успехи терапии, у многих больных не удается достичь среднегодового количества внутрисуставных кровотечений менее 2. Кроме того, необходимость пожизненного лечения препаратами с внутривенным механизмом введения и невозможность отказаться от терапии или сделать перерыв также приводит к снижению качества жизни и появлению ряда психологических проблем у пациентов. Понимание соотношения психоэмоционального и физического компонента в снижении качества жизни больных гемофилией является одним из условий разработки эффективных программ реабилитации.

Цель работы. Изучить качество жизни больных гемофилией, проживающих в Новосибирской области.

Материалы и методы. В анализ было включено 63 пациента с гемофилией А и В старше 18 лет. Средний возраст пациентов — 40,4±14,8 года. Контрольную группу составили 33 человека со средним возрастом 46,4±4,6 года, представляющие «здоровую» популяцию. Для оценки качества жизни использовался унифицированный международный опросник SF-36.

Результаты и обсуждение. На основании результатов опросника SF-36 у пациентов было выявлено снижение всех показателей качества жизни (КЖ) в сравнении с группой контроля, за исключением шкал социального функционирования (СФ) и психического здоровья (ПЗ): СФ — 73,39±21,08 балла в группе больных и 71,8±4,53 балла

в группе контроля, $p<0,0001$; ПЗ — 65,86±21,29 балла в группе больных и 59,5±3,41 балла в группе контроля, $p<0,0001$. При этом было выявлено существенное повышение показателей РЭФ (71,43±33,67 балла в группе больных и 53,7±7,17 балла в контрольной группе, $p<0,0001$), что, возможно, обусловлено недостаточно критичным отношением пациентов к заболеванию и невозможностью сравнивать состояние с периодом «до болезни». Существенное снижение показателей КЖ пациентов регистрировалось по шкалам физического функционирования (ФФ), физической боли (ФБ): ФФ — 58,93±24,32 балла в группе больных и 88,6±6,11 балла в группе контроля, $p<0,0001$; ФБ — 47,93±23,01 балла в группе больных и 67,8±4,41 балла в группе контроля, $p<0,0001$. Низкие значения у больных гемофилией были выявлены и по шкале ролевого физического функционирования (РФФ) — 53,57±43,95 балла в группе больных и 64,5±6,25 балла в группе контроля, $p<0,0001$. Также показатели КЖ у больных гемофилией по шкалам общего здоровья (ОЗ) и жизнеспособности (В) были достоверно ниже по сравнению с данными контрольной группы: ОЗ — 44,93±19,01 балла в группе больных и 56,7±3,11 балла в контрольной группе, $p<0,0001$; В — 51,79±24,88 балла в группе больных и 58,4±3,83 в контрольной группе, $p<0,0001$.

Заключение. Таким образом, выявлено снижение показателей качества жизни больных гемофилией в физической сфере по всем характеризующим ее шкалам (ФФ, РФФ, ФБ, ОЗ) и некоторое снижение показателей КЖ в психической сфере за счет шкалы В. Данные результаты свидетельствуют о необходимости, прежде всего, физической реабилитации пациентов и совершенствования подходов, направленных на сохранение здоровья опорно-двигательного аппарата.

Поспелова Т. И.¹, Лямкина А. С.¹, Скворцова Н. В.¹, Воронцова Е. В.²

ОЦЕНКА КОМОРБИДНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ С ПОМОЩЬЮ ИНДЕКСА М. CHARLSON (CCI)

¹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ²ГБУЗ НСО «Новосибирская государственная областная клиническая больница»

Введение. На течение гемобластоза, его исход, наличие осложнений терапии могут оказывать влияние сопутствующие заболевания и клинические синдромы. Влияние коморбидности на течение основного заболевания оценивают с помощью различных индексов, одним из которых является индекс М. Charlson.

Цель работы. Оценить влияние коморбидности на течение и прогноз терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ).

Материалы и методы. Проведена оценка влияния коморбидности на течение ХМЛ, выживаемость и прогноз у 233 больных с помощью индекса М. Charlson (подсчет баллов CCI), индекс разработан для оценки прогноза больных с длительными сроками наблюдения. Возраст больных варьировал от 18 до 91 года (медиана 58 лет [42;66]). Все больные разделены на 3 возрастные группы: группа 1 — больные

молодого и среднего возраста (от 18 до 59 лет); группа 2 — больные пожилого возраста (60–74 года); группа 3 — больные старческого возраста (75 и более лет).

Результаты и обсуждение. Коморбидность в целом по группе ($n=233$) составила 55,36%, медиана баллов CCI 2,0 [0,0;3,0] (0–8 баллов). Анализ выявил увеличение частоты тяжелых сопутствующих заболеваний с увеличением возраста пациентов. Медиана значения индекса CCI в группе 1 составила 1 балл [0,0;2,0] (0–4 баллов); в группе 2–3 балла [3,0;4,0] (3–6 баллов) и в группе 3–4 балла [5,0;5,0] (5–8 баллов) ($p<0,0001$). У больных групп 2 и 3, по сравнению с больными группы 1 ($p<0,001$) имелась достоверно большая частота застойной хронической сердечной недостаточности, ОНМК без осложнений и/или транзиторных ишемических атак (без гемиплегии), сахарного

диабета 2 типа без поражения и с поражением органов мишеней. Также в группе 2 встречалась деменция с хроническим когнитивным дефицитом ($p=0,0414$) и заболевания соединительной ткани ($p=0,0414$), по сравнению с больными группы 1. Достоверных различий между группами 2 и 3 не было. Вероятность 10-летней выживаемости в группе 1 составила 95,87% [90,15; 98,30] (53,0% — 98,3%), в группе 2 — 74,48% [53,39; 74,48] (2,25% — 90%) (достоверно меньше, чем в группе 1, $p<0,00001$). В группе 3 вероятность 10-летней выживаемости составила 21,36% [21,36; 21,36] (0% — 53%) (достоверно меньше, чем в группе 1 и 2, $p<0,001$). Частота летальности была связана с тяжестью исходной коморбидности (количеством баллов ССИ). В группе больных с 0–2 баллами ССИ (166 человек) умерли 10 человек (6,02%). При уровне баллов ССИ 3–4 (53 пациента) умерли 6 больных

(11,32%) и в группе больных, имеющих 5–8 баллов ССИ (16 человек), умерли 4 пациента (25% больных).

Заключение. В группе больных ХМЛ преобладают пациенты, имеющие какие-либо факторы коморбидности (более 65%). Отягощенность по сопутствующим заболеваниям возрастает у больных пожилого возраста. По мере нарастания индекса ССИ повышается летальность от 6,02% у больных с 0–2 баллами ССИ до 25% — с 5–8 баллами ССИ. Индекс М. Charlson может быть использован для раннего прогноза вероятности достижения стабильного глубокого молекулярного ответа (МО 4,0–5,0) и определения, кандидат ли пациент на ремиссию без лечения в будущем. Раннее определение индекса коморбидности позволяет спланировать персонализированную программу терапии для каждого конкретного пациента.

Поспелова Т. И.¹, Березина О. В.², Нечунаева И. Н.³, Воронцова Е. В.⁴, Обгольц Ю. Н.⁵, Колесникова М. А.⁵, Борковская А. А.⁵, Дараган Е. В.⁴, Сибирцева В. Н.⁴

ОПЫТ ТЕРАПИИ СЕЛЕКТИВНЫМ ИНГИБИТОРОМ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА АКАЛАБРУТИНИБОМ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ГБУЗ НСО «ГКБ № 2», ГБУЗ НСО «ГНОКБ», ²ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ³ГБУЗ НСО «ГКБ № 2», ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ⁴ГБУЗ НСО «ГНОКБ», ⁵ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»

Введение. Таргетная терапия широко используется в лечении лимфопролиферативных заболеваний. Наибольший опыт накоплен по применению первого ингибитора тирозинкиназы Брутона (ибТК) ибрутиниба. В 2020 г. в России для терапии хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов (ХЛЛ) и мантийноклеточной лимфомы (МКЛ) зарегистрирован селективный иБТК акалабрутиниб. В настоящее время накоплен региональный опыт использования акалабрутиниба в реальной клинической практике.

Цель работы. Проанализировать профиль пациентов, которые получали таргетную терапию акалабрутинибом в Новосибирской области (НСО), оценить результаты и переносимость лечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских данных 13 пациентов с ХЛЛ и МКЛ, которым была назначена терапия акалабрутинибом в НСО, среди них больных ХЛЛ — 9 человек (69%), МКЛ — 4 человека (31%). Медиана (Ме) возраста — 69 лет (от 51 до 85 лет).

Результаты и обсуждение. Терапия акалабрутинибом назначена 2 больным в I линии терапии, 11 пациентам с рефрактерным/рецидивирующим течением (р/р) заболевания (Ме линий терапии — 2). Немутированный статус генов IGTV определен у 5 пациентов с ХЛЛ, у 2 больных выявлена del17p13. В структуре сопутствующей патологии гипертоническую болезнь имели все больные, ИБС — 5 человек, сахарный диабет 2 типа — 5 пациентов, хронический вирусный гепатит — 1 больной, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП) — 1 человек. Терапия акалабрутинибом отменена у 2 больных 83 и 85 лет в связи с ухудшением течения сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ) по требованию пациентов (длительность лечения до 2 месяцев), у 1 больного — в связи со смертью (причина не установлена, длительность лечения — 3 мес.), у 1 пациента — в связи с прогрессией заболевания (длительность лечения — 2 мес.). Среди других нежелательных явлений преобладали инфекции (46%), нейтропения 2 степени (23%), геморрагический синдром 1 степени (15%). У 1 одного больного через 3 месяца от начала терапии акалабрутинибом выявлена злокачественная опухоль кишечника, что не повлияло на изменение тактики ведения ХЛЛ. У пациента с предшествующей ФП ухудшения течения заболевания не отмечено, эпизодов ФП у других пациентов не возникало. Прием акалабрутиниба продолжают 9 человек (69%): с ХЛЛ — 6 человек, с МКЛ — 3 пациента. У пациентов с ХЛЛ полная ремиссия достигнута у 1 больного (длительность лечения 30 мес.), частичная ремиссия (ЧР) — у 3 больных (длительность лечения у 2 пациентов составила 20 мес., у 1 пациента — 10 мес.), стабилизация отмечена у 2 человек (длительность лечения 12 и 5 мес.). У пациентов с МКЛ у 2 больных достигнута ЧР (длительность лечения 7 и 8 мес.), у 1 пациента стабилизация (длительность терапии — 5 мес.).

Заключение. Среди пациентов, которым была назначена терапия акалабрутинибом, преобладают больные с р/р течением заболевания. Токсичность акалабрутиниба, которая привела к отмене терапии, наблюдалась преимущественно у больных старческого возраста с серьезными ССЗ. У 69% пациентов длительная терапия акалабрутинибом характеризуется удовлетворительной переносимостью. У пациентов с длительностью терапии более 6 мес. оптимальный ответ достигнут в 88% случаев.

Потапенко В. Г., Климович А. В., Щекина Л. А., Улейская Г. И., Медведева Н. В.

РЕПОПУЛЯЦИЯ В-ЛИМФОЦИТОВ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»

Введение. Использование ритуксимаба приводит к глубокой деплеции В-лимфоцитов, что влияет на качество иммунного ответа, в том числе — вакцинального. Количество более 20 кл/мкл обеспечивает адекватное формирование иммунной реакции.

Цель работы. Изучить время восстановления количества В-лимфоцитов после лечения ритуксимабом.

Материалы и методы. Проведен анализ количества В-лимфоцитов у больных с различными лимфопролиферативными заболеваниями после завершения ритуксимаб-содержащей терапии. Всего в исследование включено 23 пациента, 12 женщин и 11 мужчин, медиана возраста 63 (23–85) года. Ритуксимаб применялся в дозе 375 мг/м², медиана — 6 (1–22) введений. Все пациенты во время участия в исследовании находились в ремиссии заболевания. Время наблюдения разделено на два периода: 1–12 и 12–24 месяцев после завершения лечения. Определение количества В-лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре BDFACS Canto II с использованием

моноклональных антител к CD19 (Becton Dickinson, США), меченных флюорохромом (алофикоцианин-1 сай7). Всего выполнено 28 исследований, у 5 пациентов измерение проводилось дважды.

Результаты и обсуждение. В течение первого года (медиана 6 (1–10) мес) после завершения лечения в 9 (75%) из 12 измерений отмечено значимое снижение абсолютного количества В-клеток менее 20 кл/мкл: медиана 0 (0–12) кл/мкл. С 12 по 24 месяцев после завершения лечения (медиана 15 (13–24) мес) только у одного (7,2%) пациента выявлено снижение В-лимфоцитов до 17 кл/мкл, а у остальных ($n=13$, 92,8%) зафиксировано повышение абсолютного количества CD19+ клеток выше 20 кл/мкл: медиана 80 (20–470) кл/мкл.

Заключение. По результатам анализа малой группы у большинства больных отмечено восстановление количества В-лимфоцитов через год после завершения лечения. Необходимо продолжение наблюдения для определения режима вакцинопрофилактики после окончания химиоиммунотерапии.

Потапенко В. Г.¹, Забутова Ю. В.², Котова Н. А.², Криволапов Ю. А.³, Лыщёв А. А.², Мартынкевич И. С.⁴, Небелицкая О. В.²,
Самородова И. А.², Медведева Н. В.²

ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ СИНДРОМЫ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹Городская клиническая больница № 31, ²Городская клиническая больница № 31, ³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
⁴Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии

Введение. Гиперэозинофильные синдромы (ГЭС) — гетерогенная группа заболеваний с эозинофилией более 1,5 тыс/мкл дольше одного месяца и/или с поражением органов-мишеней при исключении других причин. Выделяют лимфоидный ГЭС (Л-ГЭС) и миелоидный (М-ГЭС). Прогноз и лечение отличаются.

Цель работы. Анализ проявлений и исходов у пациентов с гиперэозинофилией.

Материалы и методы. В анализ включены пациенты с эозинофилией более одного месяца. Гиперэозинофилия трактовалась как ГЭС, если изменения в крови сохранялись вопреки эффективной терапии возможного триггера или при его отсутствии. У всех больных измерялась триптаза крови, выполнялся скрининг злокачественных, аутоиммунных и инфекционных заболеваний. Если концентрация триптазы крови была повышена (не учитывалась у больного с мастоцитозом), устанавливался М-ГЭС. Если в течение суток после разового введения глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе 0,5–1 мг/кг уменьшались жалобы, а количество эозинофилов приходило в норму, то диагностировали Л-ГЭС.

Результаты и обсуждение. С 2011 года под наблюдением было 24 пациента: из них 7 мужчин и 17 женщин с медианой (Ме) возраста 64 (31–88) года. Ме от появления жалоб до диагноза — 5 (1–132) мес. У большинства пациентов ($n=13$, 76,5%) был Л-ГЭС, а М-ГЭС — у 4 (23,5%). У остальных были эозинофильный гастроэнтерит ($n=2$), дебют ВИЧ-инфекции ($n=1$) и эозинофильный полиангит ($n=1$). У троих причина осталась неизвестной. У 8 (33,3%) больных (в т.ч. 5 с ГЭС) синхронно или метасинхронно были диагностированы злокачественные новообразования: рак легкого ($n=3$), молочной железы ($n=1$) и желудка ($n=1$); миелодиспластический синдром ($n=1$), тучноклеточный ($n=1$) и хронический миелоцитарный лейкоз ($n=1$). При М-ГЭС по сравнению с Л-ГЭС анемия была чаще: 75 и 6,2% ($p<0,002$); частота спленомегалии при М-ГЭС была выше: 75% и 0% ($p<0,006$). Клинические и лабораторные проявления гиперэозинофилии приведены в таблице. Все пациенты с ГЭС получали терапию ГКС в дозе 0,5–1 мг/кг/сут. При М-ГЭС, в связи с устойчивостью к ГКС, в качестве второй линии назначен иматиниб 100 мг/неделю с достижением ответа, Ме наблюдения 16 (0,5–145) мес. При Л-ГЭС ГКС были эффективны у всех. У 7 (55%) разрешение жалоб и исчезновение гиперэозинофилии сохранялось при Ме 7,5 (5–10) мг/сут поддерживающей дозы преднизолона, Ме наблюдения 35 (6–71) мес. В связи с неэффективностью малых доз ГКС у одной пациентки (7,5%) проводится лечение интерфероном с достижением ответа (период наблюдения 62 мес); двое (15%) были включены в клинические исследования новых препаратов. Трое

(22,5%) с Л-ГЭС длительной терапии не получали, Ме наблюдения 26 (18–68) мес, жалобы сохраняются. При Ме наблюдения 39,5 (1–145) мес летальность — 33,3% ($n=8$). Причины: ассоциированная опухоль ($n=5$), мезентериальный тромбоз ($n=1$) и декомпенсация полиорганной недостаточности, вызванной гиперэозинофилией ($n=2$).

Заключение. В представленной группе у трети пациентов выявлено ассоциированное злокачественное новообразование. Среди ГЭС лимфоидный вариант встретился чаще, при этом у большинства были эффективны малые дозы преднизолона. Гипертриптаземия позволила диагностировать М-ГЭС, который сопровождался более тяжелым течением, устойчивостью к ГКС и эффективностью малых доз иматиниба.

Таблица. Клинические и лабораторные проявления гиперэозинофилии

Жалобы	N (%) пациентов	
Экспираторная одышка, кашель	8	33,3
Высыпания	8	33,3
Зуд	6	25
Диарея	2	8,3
Тромбозы	2	8,3
Другие (синдром Рейно, острая полинейропатия, похудание), ксеростомия	4	16,6
Нефропатия, склерозирующий холангит, остеопороз с переломами позвонков	1	4,2
Жалоб нет	3	12,5
Лабораторные проявления (N измерений)	Медиана	N (%)
Гиперлейкоцитоз более 10 тыс/мкл (24)	14,2 (10,5–53)	15 (62,5)
Гиперэозинофилия (24)	4,7 (1–27)	24 (100)
Повышение концентрации триптазы крови (23)	37,9 (14,6–49,3)	4 (23,5)*
Повышение концентрации IgE более 100 МЕ/л (12)	807 (406–25200)	9 (75)
Анемия менее 120 г/л (22)	104 (75–115)	4 (18,1)
Тромбоцитопения менее 140 тыс/мкл (24)	126 (–)	1 (4,1)
Спленомегалия (24)	–	4 (18,1)
Реаранжировка PDGFRB (5***)	Мутаций и реаранжировок не выявлено	
Реаранжировка PDGFRA (4***)		
Реаранжировка FGFR1 (1***)		
Мутация JAK2 V617F (4**)		
Мутация FIP1L1 (4**)		
Мутация PDGFRB-ETV6 (5**)		
Мутация BCR-ABL (4**)		
Кариотипирование (12***)	Кариотип в норме	

*Концентрация триптазы была повышена только у больных с М-ГЭС

** Двое больных с М-ГЭС

*** Больные с М-ГЭС не обследовались

Похабов Д. С.¹, Баюклин А. В.², Ягосфаров А. Н.³, Гороховский В. С.³, Кожемяко О. В.⁴, Жибурт Е. Б.¹

РЕИНФУЗИЯ КРОВИ: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

¹Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, ²ООО «Гемостатические препараты», г. Москва, ³Перинатальный центр имени профессора Г.С. Постола, г. Хабаровск, ⁴Краевая станция переливания крови, г. Хабаровск

Введение. Аппаратная реинфузия крови применяется достаточно широко и эффективно. Остаётся неясным: кто может проводить реинфузию, какие показания и противопоказания к этой процедуре в других клинических ситуациях, как оформить документацию о ней.

Цель работы. Оценить практический опыт применения реинфузии, мотивацию персонала, показания и противопоказания, технику выполнения и документирования этой процедуры.

Материалы и методы. На сайте transfusion.ru с 1 февраля по 1 мая 2023 года провели анкетирование с использованием оригинального опросника. Получены ответы из 38 организаций. Результаты анализировали методом описательной статистики при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Основным мотивом применения реинфузии крови является повышение эффективности лечения (снижение рисков воздействия донорской крови и её экономия, сокращение осложнений и продолжительности пребывания в реанимации

и стационаре). Участники исследования указали дополнительные мотивы проведения реинфузии: снижения потребления донорских эритроцитов, обязательный элемент менеджмента крови пациента, более эффективное восполнение кровопотери, повышение безопасности врача, отказ пациента от трансфузии донорских компонентов крови, сокращение расходов на лечение в целом, уменьшение срока лечения в реанимации и стационаре, постоянное наличие систем для реинфузии, нацеленность администрации на приоритетное использование аутологичных эритроцитов. В 12 (31,6%) организациях из-за отсутствия возможности проведения реинфузии откладывают плановые операции с прогнозируемой массивной кровопотерей. Участники исследования поделились опытом широкого спектра показаний к реинфузии: анемии средней и тяжелой степени тяжести, кровопотери более 500 мл или 800 мл или 1 литра (варианты ответов), предполагаемая кровопотеря более 500 мл или 1 литра или «массивная» (варианты ответов), редкая группа крови или антиэритроцитарные антитела,

тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов, симультанные оперативные вмешательства, кровоснабжение опухоли, неэффективность ангиографии с эмболизацией, операции на аорте, операции с искусственным кровообращением, недостаточное количество донорской крови, трудности с проведением индивидуального подбора, и другие. Среди участников опроса: определено 8 вариантов лиц, назначающих реинфузию, 13,2% специалистов отрицают необходимость реинфузии в онкохирургии, отмечена высокая безопасность реинфузии: 92,1% специалистов вовсе не наблюдали её осложнений, протокол проведения реинфузии отсутствует в 10,5% организаций,

нет единого подхода к ведению журнала учёта реинфузий, а также способам: антикоагуляции собранной крови, оценки текущей и итоговой кровопотери, использовании острой гемодилюции, отмывании донорских эритроцитов, лишь в 44,7% организаций расходы на реинфузию компенсируют из средств ОМС.

Закключение. Целесообразно разработать федеральные методические рекомендации, унифицирующие процедуру реинфузии с учётом достижений доказательной медицины. С учётом того, что все участники опроса клинически успешны, будущие рекомендации по реинфузии должны регламентировать не детали, а принципы.

Пристанкова Е. А., Мачнева Е. Б., Ольхова Л. В., Курицына М. С., Шестопалов Г. И., Николаева Ю. А., Скоробогатова Е. В.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КЛЕТОЧНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК АЛЛОГЕННОГО ГЕМОПЭТИЧЕСКОГО ТРАНСПЛАНТАТА – НЕСТАНДАРТНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ

Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является методом терапии многих заболеваний, однако может быть сопряжена с различными осложнениями. Так, при недостаточных клеточных характеристиках костномозгового трансплантата существует высокий риск первичного неприживания, отторжения трансплантата или его гипопункции.

Цель работы. Показать терапевтические возможности при недостаточности клеточных характеристик гемопоэтического трансплантата.

Материалы и методы. Мальчику, 8 лет, масса тела 27 кг, с диагнозом приобретенная идиопатическая апластическая анемия, сверхтяжелая форма, в качестве терапии первой линии было показано проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от HLA-9/10 (А-ММ) родственного донора (сестра, 19 лет, масса тела 63 кг). Кондиционирование RIC: флударабин 100 мг/м², АТГ100 мг/кг, мелфалан 100 мг/м², циклофосфамид 70 мг/кг. Трансплантат (костный мозг, нативный объем 790 мл): NC=2,8×10⁸/кг, CD34⁺=0,8×10⁶/кг, CD3⁺=0,6×10⁸/кг. Для обеспечения адекватной дозы стволовых гемопоэтических клеток (CD34⁺ не менее 3×10⁶/кг) был запланирован цитаферез у того же донора. Стимуляция донора Г-КСФ 10 мкг/кг/сут

дни 0... +5 после миелоэкспузии. На день +5 ввиду малого кол-ва CD34⁺ клеток в периферической крови введен плериксафор 0,24 мг/кг. Трансплантация периферических гемопоэтических стволовых клеток проведена на +5 день после трансплантации костного мозга: финальный объем NC=2,07×10⁸/кг, CD34⁺=3,1×10⁶/кг, CD3⁺=12,36×10⁸/кг. Профилактика РТПХ: ритуксимаб 375 мг/м² — 1 сутки, абатацепт -1, +5 сутки, тоцилизумаб — 1-е сутки, лимфодеплеция *in vivo* циклофосфамидом 50 мг/кг на +7, +8 сутки, руksолитиниб с 0-го дня.

Результаты и обсуждение. Приживание лейкоцитарного ростка зарегистрировано на +28-й день, тромбоцитарного на +21 день. Осложнения посттрансплантационного периода: острый назофарингит, гипопункция трансплантата без трансфузионной зависимости на фоне приема руksолитиниба. Иммунных, токсических и значимых инфекционных осложнений не зарегистрировано. Химеризм полный донорский. Признаков РТПХ нет. Длительность наблюдения 10 мес.

Закключение. При недостаточных клеточных характеристиках костномозгового трансплантата возможной терапевтической опцией является котрансплантация периферических гемопоэтических стволовых клеток от того же донора с предварительной стимуляцией лейкопоза.

Просвирина Н. В., Моор Ю. В.

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРИОДА НАХОЖДЕНИЯ ДОНОРОВ В РЕГИСТРЕ ДО ДОНАЦИИ ГСК

ГБУЗ НСО «НКЦК»

Введение. Создание международных регистров позволяет подобрать потенциального донора костного мозга и оптимизировать прогноз у пациентов, для которых алло-ТКМ предпочтительнее. На базе ГБУЗ НСО «НКЦК» (далее НКЦК) с 2015 г. ведется работа по рекрутингу потенциальных доноров костного мозга и ГСК. В 2022 г. НКЦК вошел в структуру Федерального регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (далее Регистр). Для включения в Регистр привлекаются преимущественно регулярные доноры крови и ее компонентов НКЦК.

Цель работы. Изучить донорский стаж доноров на момент включения в регистр и выполнения донации ГСК, определить период ожидания подбора генетически подходящего реципиента и совершения донации ГСК доноров НКЦК за период 2017–2023 гг.

Материалы и методы. В исследование включены 9 доноров, которыми были осуществлены донации ГСК по заявкам трансплантационных центров. Информационная система НАИСТ, база данных BMDS.

Результаты и обсуждение. Проведен анализ донорского стажа, сроков ожидания донорами донации ГСК от момента вступления в Регистр, донорской активности на момент вступления в регистр, в период ожидания заявки от трансплантационных центров, а также после выполнения донации ГСК. Всего НКЦК рекрутировано в Регистр на 01.10.2023 г. 2237 доноров. В 9 случаях получения запроса от трансплантационных центров на заготовку ГСК для неродственной трансплантации выполнена успешная заготовка. Все доноры на момент вступления в Регистр являлись активными регулярными донорами крови и ее компонентов, донорский стаж составил в среднем 4,3±2,8 года. Распределение по ген-

дерному признаку 6 мужчин (66,6%) и 3 женщины (33,4%). Средний возраст на момент вступления в Регистр 27 ± 8 лет. Среднее количество донаций крови и ее компонентов, выполненных на момент вступления донора в Регистр, составило 10 ± 7 донаций. Период ожидания от момента вступления в Регистр до выполнения донором донации ГСК в среднем составил 4 г. 1 мес. ± 2 г. 9 мес. В период ожидания доноры продолжали осуществлять донорскую функцию, в среднем одним донором выполнено 20±12 донаций крови и ее компонентов. После выполнения донации ГСК 7 доноров из 9 продолжили осуществление донаций крови и ее компонентов. Из 2 случаев прекращения донорской функции в 1 случае данные о продолжении донорской функции отсутствуют в связи с переездом донора в другую страну, в другом случае в связи с временными медицинскими отводами.

Закключение. Донорский стаж в анализируемой группе доноров составил в среднем 4,3±2,8 года. Несмотря на длительный, в большинстве случаев, период ожидания от момента вступления в регистр до совершения донации ГСК (в среднем 4 г. 1 мес. ± 2 г. 9 мес.) отказа от выполнения донации ГСК со стороны доноров не зарегистрировано, в период ожидания и после выполнения донации ГСК доноры продолжают активно осуществлять донорскую функцию, что свидетельствует об осознанном решении донора вступить в Регистр, его высокой мотивации на совершении донорской функции и приверженности донорскому движению, готовности к длительному ожиданию донации ГСК. Доноры крови являются одной из самых перспективных категорий граждан для вступления в Регистр доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток.

Просвирина Н. В., Моор Ю. В., Шамаева Г. В.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА ГБУЗ НСО «НКЦК» С МЕДИЦИНСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ

ГБУЗ НСО «НКЦК»

Введение. У пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями одним из основных методов коррекции анемии и тромбоцитопении по-прежнему остается трансфузионная заместительная терапия компонентами донорской крови.

Цель работы. Оценить эффективность взаимодействия медицинских организаций, участвующих в маршрутизации пациентов с анемией и тромбоцитопенией на фоне гематологических и онкологических заболеваний различной локализации, направляющих пациентов для оказания медицинской помощи по профилю трансфузиологии в дневной стационар ГБУЗ НСО «НКЦК» (далее ДС).

Материалы и методы. Медицинская информационная система Новосибирской области (МИС НСО), истории болезни пациентов, Журнал госпитализаций, отчетная форма 14ДС. Проведен анализ работы ДС за период с 2017 г. по октябрь 2023 г.

Результаты и обсуждение. ДС занимается оказанием плановой трансфузиологической помощи пациентам гематологического и онкологического профиля в рамках ОМС с 2017 г. Пациентов направляют на госпитализацию в дневной стационар с анемией и тромбоцитопенией на фоне МДС и онкологических заболеваний медицинские организации (далее МО), имеющие в своем составе врача-гематолога и (или) врача-онколога. ДС осуществляет сотрудничество более чем с 30 МО Новосибирска. Для междисциплинарной согласованности и обратной связи с МО применяются следующие варианты взаимодействия: рассылка информационных писем, создание групп в мессенджерах (около 45 участников), телефонная связь. Обсуждаемые вопросы: толерантность пациента к нахождению в ДС, даты госпитализации и сроки

планируемой специфической терапии. Всего за указанный период медицинская помощь оказана 1 453 пациентам, из них 991 пациенту гематологического профиля, включая онкогематологию (68,2%) и 462 пациентам онкологического профиля (31,8%). Пациенты гематологического профиля в 98,8% были направлены городским гематологическим центром, отказов в госпитализации по причине несоответствия критериям отбора пациентов для госпитализации в ДС не было. Пациенты онкологического профиля направляются чаще всего онкологами поликлиник. В динамике работы ДС значительно снизилось количество пациентов, направленных областным онкодиспансером с 56 пациентов в год (2019 г.) до 5 пациентов (2023 г.). В 2023 г. 5 пациентам было отказано в госпитализации в ДС из-за несоответствия критериям отбора пациентов для госпитализации в ДС.

Заключение. Преобладание в структуре нозологий пациентов гематологического профиля 991 случай (65,5%), отсутствие отказов в госпитализации, свидетельствует о высокой заинтересованности гематологов и отработанного взаимодействия с ДС, эффективности обратной связи. Количество пациентов с онкологическими заболеваниями составило 462 пациента (31,8%), что не соответствует реальной потребности территории в оказании заместительной терапии компонентами крови у данной категории пациентов. Для решения этой проблемы необходимо усилить работу с онкологами Областного онкодиспансера, учитывая, что количество пациентов, направленных данной медицинской организацией, в динамике резко снизилось, для госпитализации направляются пациенты без учета критериев отбора, не толерантные к лечению в условиях ДС.

Просвирина Н. В., Моор Ю. В., Райс Н. В.

ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ АЛЛОИММУННЫХ АНТИЭРИТРОЦИТАРНЫХ АНТИТЕЛ У ДОНОРОВ ГБУЗ НСО «НКЦК»

ГБУЗ НСО «НКЦК»

Введение. Наличие аллоиммунных антиэритроцитарных антител (далее антитела) в компоненте донорской крови может быть причиной развития посттрансфузионных осложнений у реципиента при аллогенных трансфузиях. Рассчитать риск развития посттрансфузионных реакций и осложнений позволяет Индекс сенсибилизации (далее ИС). По данным литературы ИС в каждом конкретном регионе является постоянной величиной, в среднем по России — 0,2%.

Цель работы. Изучить частоту выявления и специфичность антител у доноров ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови» (далее НКЦК) за период 09.2019 г.–09.2023 г. Определить ИС на территории Новосибирской области.

Материалы и методы. В исследование включены 51 428 доноров, которыми были осуществлены 175 440 донаций. При выполнении скрининга антител применялся непрямой антиглобулиновый тест с использованием гелевых карт ID LISS/Coombs, и тест эритроцитов ID-DiaCell I-II-III. Для идентификации антител использовалась ДиаПанель ID (11x4 мл). Все исследования проводились на автоматическом иммуногематологическом анализаторе IH-500.

Результаты и обсуждение. Определение антител у доноров крови и ее компонентов регламентировано приказами МЗ РФ № 364 от 14 сентября 2001 г., № 1166н от 28 октября 2020 г. За период 09.2019–09.2023 51 428 донорам, из них мужчин 28 338 (55%), женщин 23 090 (45%), выполнено 175 440 скрининговых исследований на наличие антител. Результаты скрининговых исследований показали, что антитела были выявлены в 474 случаях. Предварительный ИС составил 0,27%. При анализе случаев выявленных антител ($n=474$) получена

достоверная разница в зависимости от гендерной принадлежности, так статистически значимо реже ($p<0,01$) выявление антител зафиксировано у мужчин (179 случаев (37,8%)) чем у женщин (295 случаев (62,2%)). Во всех случаях выявления антител ($n=474$) была выполнена их идентификация. Установить специфичность антител удалось в 376 случаях (79,4%): анти-D в 202 случаях (53,5%), анти-M в 38 случаях (10,2%), 34 случая (9,1%) выявления анти-E, анти-K в 23 случаях (5,9%), анти-Lea в 21 случай (5,6%), анти-Sw в 18 случаях (4,7%), 12 случаев (3,3%) выявления анти-S, анти-P1 в 10 случаях (2,6%), 5 случаев (1,4%) анти-Jka антител, по 4 случая (1,1%) анти-Fy, анти-Lua, анти-P, 1 случай (0,4%) выявления анти-c антител. Специфичность антител не была установлена в 98 случаях (20,6%), из них в 14 случаях (2,9%) получен отрицательный результат, в 84 случаях (17,7%) сомнительные результаты, расцененные как неспецифическая реакция. Данная категория доноров в дальнейшем была исключена из расчетов.

Заключение. Полученные результаты выявляемости антител у доноров НКЦК фактически 376 случаев из 175 440 скрининговых исследований (98 случаев исключены из расчетов) позволяют определить ИС в Новосибирской области как 0,2%, что соответствует среднероссийским статистическим данным. Выявлена статистически достоверная разница в выявляемости антиэритроцитарных антител у доноров в зависимости от гендерной принадлежности (179 случаев (37,8%) у мужчин и 295 случаев (62,2%) у женщин). Наиболее часто встречающиеся антитела у доноров относятся к анти-D антителам, что также соответствует статистическим данным.

Пыхтеева М. В.¹, Трухина Д. А.¹, Мамаев А. Н.², Томила О. П.¹, Кошечев И. В.¹, Терехов С. С.¹, Тараненко И. А.³, Григорьева Е. В.³,
Кудинов А. В.³, Момот А. П.³

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФИБРИН-МОНОМЕРА У БОЛЬНЫХ С СЕПТИЧЕСКИМ ДВС-СИНДРОМОМ МЕТОДАМИ, ОСНОВАННЫМИ НА ИММУНОТУРБОРИМЕТРИИ

¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул, ²Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ³ФГБУ «НМИЦ гематологии», Минздрава России

Введение. Определение фибрин-мономера (ФМ), находящегося в плазме крови человека в свободной форме, либо в составе растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), имеет клиническое значение в ряде клинических ситуаций — при диагностике артериальных и венозных тромбозов, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), а также для мониторинга антикоагулянтной профилактики и терапии.

Цель работы. Заключалась в сравнительном определении уровня ФМ у пациентов с септическим ДВС (на основе иммунотурбидиметрии) при использовании отечественной и зарубежной тест-систем.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы крови 60 пациентов обоего пола, направленных для обследования в лабораторию патологии гемостаза КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул), в том числе 37 наблюдений у пациентов с септическим

ДВС-синдромом из отделения гнойной хирургии и 23 условно здоровых пациента контрольной группы. Кровь забирали из локтевой вены в пластиковую пробирку, содержащую 3,2–3,8% раствора цитрата натрия в соотношении 9:1. Стабилизированную кровь центрифугировали при 1200–1600 g в течение 15 минут, в результате получали бедную тромбоцитами плазму (БТП) и осуществляли её отбор на анализ непосредственно после центрифугирования. Исследование проводилось с использованием следующих наборов: «TS-Фибрин-мономер» (ООО фирма «Технология-Стандарт», Россия — набор реагентов № 1), «STA Liatest FM» («Diagnostica STAGO», Франция — набор реагентов № 2). Измерения проводились на коагулометре «Technology Solution 190» («Technology Solution», Россия). Статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием компьютерных алгоритмов «Microsoft Excel» 2003 и «Statistica» v.6.0. Статистически значимыми считали различия $p < 0,05$. Для учета сопоставимости результатов определения разными диагностическими системами использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R).

Результаты и обсуждение. В группе контроля содержание ФМ в плазме крови не превышало нормальные значения (менее 6,0 мкг/мл). В то же время у пациентов с септическим ДВС-синдромом уровень данного высокомолекулярного производного фибриногена был статистически значимо выше контрольных значений ($p < 0,0001$) — при использовании обеих задействованных тест-систем (набор реагентов № 1: Me=9,7; Q25=4,9; Q75=23,6; набор реагентов № 2: Me=8,2; Q25=4,1; Q75=30,0). Как следует из представленного рисунка, не было обнаружено статистически значимых различий между полученными данными. При сравнении данных тест-систем ($n=60$) была выявлена статистически значимая корреляционная связь ($R=0,87$, $p < 0,0001$).

Заключение. У пациентов с септическим ДВС-синдромом было выявлено повышение уровня ФМ с помощью как зарубежных, так и отечественных тест-систем. Несмотря на определенные различия в использовании тех или иных моноклональных антител, представленные методы исследования уровня ФМ в плазме крови демонстрируют сопоставимость результатов исследования, что документируется высокими показателями корреляции между ними.

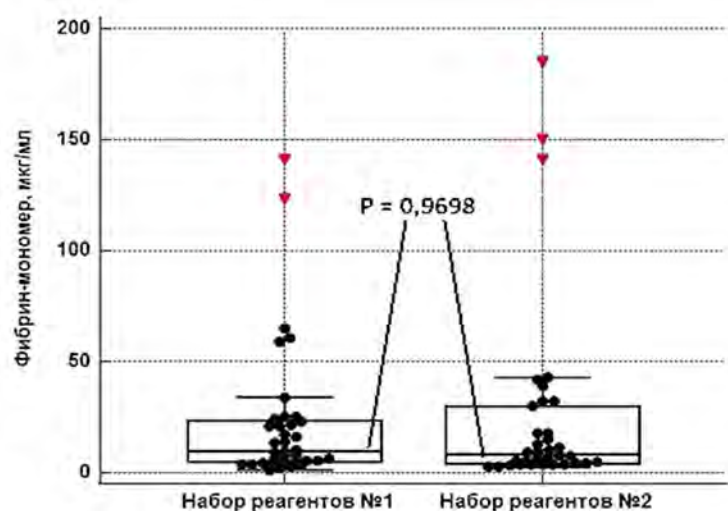


Рис. Уровень фибрин-мономера у больных с септическим ДВС-синдромом при использовании различных тест-систем.

Пятиизбянцев Т. А., Шакирова А. И., Сергеев В. С., Лепик К. В., Попова М. О., Кулагин А. Д.

НОВАЯ ПРОГРАММИРУЕМАЯ НУКЛЕАЗА eBCL11a-FMPU-TALEN ДЛЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНЫХ БОЛЕЗНЕЙ И β -ТАЛАССЕМии

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Серповидноклеточные болезни и β -талассемии относятся к одной из наиболее распространенных в мире группе наследственных заболеваний — гемоглобинопатий. Генетическая модификация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) с целью коррекции генетического дефекта обладает потенциалом излечения их тяжелых форм. Реактивация экспрессии фетальной формы гемоглобина (HbF) является одной из приоритетных стратегий в этом направлении. Ключевую роль в регуляции генов *HBG1/2*, ответственных за формирование γ -субъединиц HbF, в ходе онтогенеза отводят транскрипторному фактору транскрипции BCL11A, который ответствен за прекращение их экспрессии и формирование взрослой формы гемоглобина. Генная терапия посредством нарушения энхансерной последовательности гена, кодирующего BCL11A (eBCL11a), в ГСК способствует значительному снижению его экспрессии и увеличению продукции HbF в ходе эритропоэза у больных.

Цель работы. Целью настоящей работы было создание новой программируемой нуклеазы TALEN для высокоэффективного внесения мутаций в локус eBCL11a для разработки генной терапии СКБ и β -талассемии на платформе аутологичной трансплантации ГСК.

Материалы и методы. Дизайн нуклеазы TALEN (eBCL11a-FMPU-TALEN) производили с использованием онлайн-инструмента PROGNOS с учетом минимизации числа *in silico* предсказанных

потенциальных внецелевых мишеней для ДНК-распознающего домена и гетеродимерной архитектуры нуклеазного домена. *In vitro* транскрипцию мРНК eBCL11a-FMPU-TALEN для трансфекции осуществляли с помощью комплекта реагентов mMessage mMachine T7 ULTRA Transcription kit (Invitrogen, США) на матрице синтетической плазмидной ДНК, кодирующей левое и правое плечо нуклеазы. Эффективность формирования коротких инсерций и делеций (InDels) в целевом локусе оценивали в модельных клетках K562 после их трансфекции методом электропорации с использованием набора двух мРНК, кодирующих левое и правое плечи eBCL11a-FMPU-TALEN, в соотношении 1:1 в суммарной концентрации 25 мкг/мл. Для оценки эффективности трансфекции проводили одновременную электропорацию мРНК GFP. После этапа посттрансфекционного культивирования при 32°C в течение 24 часов и далее при 37°C в течение 96 часов, из клеток выделяли ДНК. Анализ целевой активности eBCL11a-FMPU-TALEN проводили методом цифровой капельной ПЦР.

Результаты и обсуждение. Была разработана нуклеаза eBCL11a-FMPU-TALEN гетеродимерной архитектуры, специфичная к локусу +58 DHS эритроидного энхансера BCL11A. Анализ подтвердил возникновение мутаций типа InDels в целевом локусе в образцах, трансфицированных мРНК eBCL11a-FMPU-TALEN. Рассчитанная относительно доли трансфицированных клеток целевая эффективность

нуклеазы eBCL11A составила 83,3%. *In silico* поиск потенциальных внецелевых мишеней для eBCL11a-FMPU-TALEN показал отсутствие таковых для пары из двух плечей-мономеров с количеством несовпадений с целевой мишенью 4 и менее.

Заключение. Разработана eBCL11a-FMPU-TALEN обладающая эффективностью более 80%, и низкой потенциальной внецелевой активностью, которая является перспективной для доклинической разработки и клинического применения.

Райс Н. В., Моор Ю. В., Просвирина Н. В.

СКРИНИНГ АНТИТЕЛ К ЯДЕРНОМУ АНТИГЕНУ ВИРУСА ГЕПАТИТА В У ДОНОРОВ ГБУЗ НСО «НКЦК»

ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови»

Введение. Служба крови устанавливает особые требования к стандартам качества при тестировании образцов донорской крови. Несмотря на внедрение высокотехнологичного оборудования, передовых технологий исследований и реагентов с высокой чувствительностью и специфичностью, остается риск передачи гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ). Согласно требованиям приказа МЗ РФ № 1166 от 28.10.2020 г. помимо скрининговых иммунологических исследований образцов крови доноров на декретированные маркеры ГТИ введен дополнительный маркер, антитела к ядерному антигену (анти-НВс) вируса гепатита В (ВГВ), с целью выявления латентной формы как одной из мер безопасности передачи ГТИ с компонентами крови.

Цель работы. Оценить частоту выявления анти-НВс ВГВ у доноров «НКЦК» за период 01.2021–09.2023 гг.

Материалы и методы. В исследование включено 168662 образца крови доноров. Тестирование проводили методом хемилюминесцентного анализа на анализаторе Alinity i («Abbott»), с использованием реагентов анти-НВсII реагент («Abbott»).

Результаты и обсуждение. С 01.2021 г. по 09.2023 г. в «НКЦК» исследовано 168662 образца донорской крови на маркеры ВИЧ, ВГВ, ВГС и сифилиса. Выявлено 1381 (0,82%) положительных образцов от общего количества протестированных образцов. Распределение структуры брака следующее: маркеры ВИЧ (АГ/АТ ВИЧ1,2) — 75 образцов (0,042%), суммарные антитела ВГС-613 образцов (0,36%), НВсAg — 210 образцов (0,12%), суммарные антитела к возбудителю сифилиса 309 образцов (0,18%), 22 (0,01%) положительных образца полученных методом молекулярно-биологического исследования (МБИ) и анти-НВс 152 (0,09%) образца. Дополнительно

протестированы на антиНВс 1203 образца (87,1% от всех положительных образцов крови), из которых выявлено 152 образца (12,6%) с положительным анти-НВс ВГВ. Согласно приложению № 4 приказа МЗРФ № 1166н дополнительному иммунологическому исследованию на анти-НВс подлежали следующие категории доноров, при повторном сомнительном результате на НВсAg исследовали 74 образца, из них в 6 образцах выявлен антиНВс (8,1%); при повторном обследовании донора после медицинского отвода 120 дней по ВИЧ, ВГВ и ВГС протестировано 919 образцов, из них в 102 образцах выявлен анти-НВс (11%); образцы из минипула с первичным положительным результатом МБИ на маркеры ВИЧ, ВГВ и ВГС, исследовано 210 образцов, из них в 44 образцах выявлен анти НВс (20,9%); Анализ донорского контингента с наличием анти-НВс показал следующее, по половой принадлежности преобладают мужчины — 61%, женщин — 39%. Распределение доноров по возрасту смещается на старшие возрастные группы, преобладающий возраст 41–50 лет (41%), доля повторных доноров 74%, первичных — 26%.

Заключение. Проведение исследований образцов крови доноров на анти НВсВГВ показывает актуальность. При анализе исследований выявлена зависимость получения положительного результата на анти-НВс от возрастной группы доноров. С уменьшением возраста снижается встречаемость анти-НВс, что связано с профилактическими мероприятиями в рамках массовой иммунизации против ВГВ с 2001 г. Приоритетной группой доноров следует рассматривать лиц молодого возраста. Тестирование на анти-НВс ВГВ всех образцов донорской крови позволит исключить из числа доноров лиц с латентной формой ВГВ, снижая остаточный риск передачи ВГВ до минимального уровня.

Рехтина И. Г., Хышова В. А., Зозуля Н. И., Менделеева Л. П.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ ТЕРАПИИ СИСТЕМНОГО AL-АМИЛОИДОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Важной проблемой в лечении пациентов системным AL-амилоидозом (AL-A) остается высокая летальность (10–33%) в период индукционной терапии вследствие сердечно-сосудистых осложнений. С целью снижения ранней летальности предлагают риск-адаптированную стратегию терапии со снижением доз и частоты введения химиопрепаратов. При этом патогенетический механизм токсичности применяемых препаратов в терапии AL-амилоидоза остается не известным.

Цель работы. Проанализировать динамику кардиомаркеров и маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов с AL-A в процессе проведения индукционной терапии.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 30 пациентов с AL-A. Медиана возраста составила 59 лет (34–73 года). Индукционную терапию проводили по программе бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон (планировали 6 курсов). После каждого курса терапии определяли содержание кардиомаркеров: I тропонина и мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). При повышении кардиомаркеров в 2 раза и более терапию прекращали до восстановления первоначальных значений. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке определяли содержание асимметричного диметиларгинина (ADMA), большого эндотелина (бЭТ) и Е-селектина. Исследование выполняли до начала и после окончания химиотерапии. При повышении кардиомаркеров выполняли дополнительное исследование маркеров ЭД.

Результаты и обсуждение. Повышения концентрации тропонина I в период индукционной терапии по бортезомиб-содержащим программам не наблюдали. Однако у 10 (33%) пациентов наблюдали резкое в 2–5 раз нарастание содержания NT-proBNP после 1–3 курсов терапии. Повышение NT-proBNP сопровождалось декомпенсацией сердечной

недостаточности (у 3-х больных), тяжелыми нарушениями ритма (у 3-х пациентов) и у двоих больных наступила внезапная сердечная смерть. У 2-х больных повышение NT-proBNP не сопровождалось клиническими проявлениями. У всех пациентов с резким повышением NT-proBNP была диагностирована амилоидная кардиомиопатия, в 70% случаев — IIIA стадия AL-A. Подъем NT-proBNP во всех случаях сопровождался значимым повышением маркеров ЭД (таблица). Прогрессия AL амилоидоза была исключена ввиду снижения NT-proBNP до исходных значений через месяц после прекращения терапии. У 30% пациентов с AL-A в процессе индукционной терапии по программе бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон наблюдали повышение содержания NTproBNP в 2–5 раз от исходных значений. Нарастание кардиомаркеров сопровождалось повышением содержания маркеров ЭД. После прекращения терапии содержание NT-proBNP снижалось до исходных значений.

Заключение. Терапия системного AL-A с применением бортезомиба, циклофосфамида, дексаметазона может вызывать дополнительное повреждение эндотелия сосудов, что является причиной развития сердечно-сосудистых осложнений. Пациентам с поражением сердца необходим мониторинг NT-proBNP после каждого курса терапии. Повышение NT-proBNP в 2 и более раз — показание к редукции доз и частоты введения химиопрепаратов.

Таблица. Динамика содержания маркеров ЭД у пациентов с резким повышением NT-proBNP на фоне лечения

	До лечения	После лечения	p
Е-селектин, нг/мл, Ме (диапазон)	11,2 (5,5–16,4)	13,5 (6,4–20,5)	0,007
бЭТ, пмоль/л, Ме (диапазон)	0 (0–0,8)	0,41 (0–1,26)	0,008
ADMA, мкмоль/л, Ме (диапазон)	0,53 (0,4–1,01)	0,8 (0,49–1,8)	0,005

Решетова А. И., Головкин А. С., Бадаев Р. Ш., Хомченко А. В., Ломаиа Е. Г., Моторин Д. В.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России

Введение. В настоящее время острая «реакция трансплантат против хозяина» (оРТПХ) является одной из ведущих причин летальности после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Поиск иммунологических маркеров, позволяющих прогнозировать начало оРТПХ, а также характер течения, является ключевым условием оптимизации терапии РТПХ.

Цель работы. Изучение прогностической и диагностической роли маркеров клеточного повреждения (sST2, sREG3α) и цитокинов (sTNFα) у пациентов при развитии оРТПХ после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование было включено 26 пациентов от 18 до 60 лет с проведенной алло-ТГСК по поводу различных онкогематологических заболеваний. Материал пациентов (плазма крови) забирали за 7 дней до алло-ТГСК, а также на 14, 30, 60 и 90 дни после с последующей заморозкой при -80 °С. Уровни маркеров в плазме определялись методом иммуноферментного анализа.

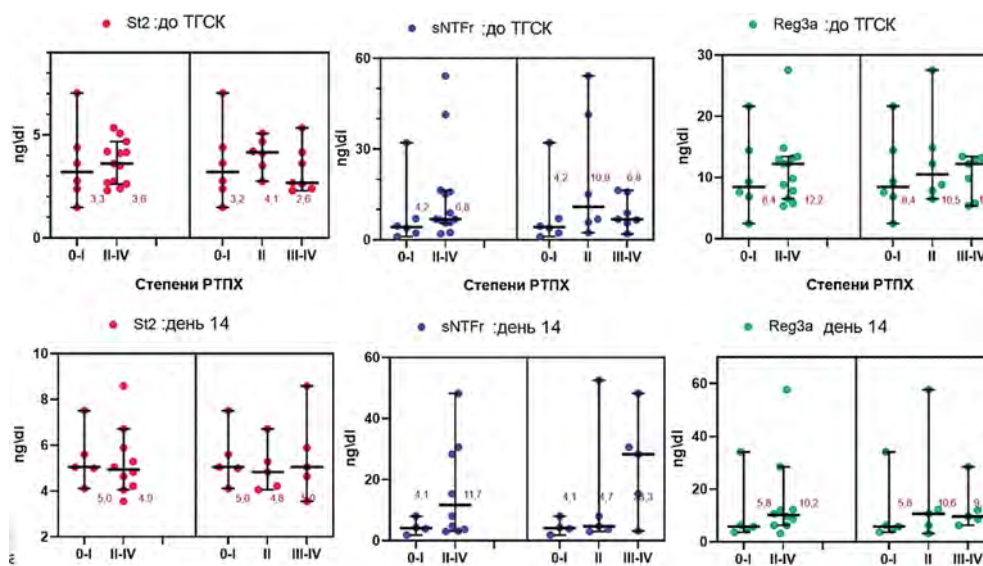


Рис.

Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона. Достоверность различий оценивали по Манн — Уитни.

Результаты и обсуждение. Развитие оРТПХ II–IV степени отмечено у 53% пациентов. Уровень sREG3α при оРТПХ II–IV степени по сравнению с оРТПХ 0–I степени был выше на 30 день (17,4 (15;28) и 9,8 (7;12) нг/мл, соответственно, $p=0,05$) и на 60 день (14 (12; 43) и 8 (7;11) нг/мл, соответственно, $p=0,03$). На основании ROC-анализа уровень sREG3α в день +14, связанного с риском развития оРТПХ II–IV, определен как 10,6 нг/мл (AUC — 0,6; чувствительность — 50%, и специфичность — 87%; $p>0,05$). Уровень sTNFα при оРТПХ II–IV степени по сравнению с оРТПХ 0–I степени был выше на 30 день (35 (32;56) и 16 (8; 24) нг/мл, соответственно, $p=0,01$), на 60 день (26 (12;70) и 7 (5;12) нг/мл, соответственно, $p=0,04$) и на 90 день (28 (18;38) и 8 (7;12) нг/мл, соответственно, $p=0,03$). На основании ROC — анализа уровень sTNFα на день +30, связанного с риском развития оРТПХ II–IV, определен как 36 нг/мл (AUC — 0,77; чувствительность — 70%, и специфичность — 100%; $p<0,05$). Уровни sST2 на 30 день существенно не различались, независимо от степени тяжести оРТПХ. В то же время, уровень sST2 у пациентов с оРТПХ III–IV степени на 60 и 90 день был выше, чем у пациентов с 0–I и II степенью (5,3 (4,6;13) и 4,2 (4,5;1) нг/мл, соответственно, $p=0,03$) и (5,4 (4,7;17) и 3,7 (2;5) нг/мл, соответственно, $p=0,02$). На основании ROC-анализа уровень sST2 в день — 7, связанного с развитием РТПХ II–IV, определен как 3,61 нг/мл (AUC — 0,62; чувствительность — 66%, и специфичность — 73%; $p<0,05$).

Заключение. Полученные результаты указывают, что высокие уровни sST2 на день -7 (>3,61 нг/мл, с чувствительностью 66%, и специфичностью 73%), высокие уровни sREG3α на день +14 (>10,60 нг/мл, с чувствительностью 50% и специфичностью 87%) и высокие уровни sTNFα на день +30 (>8,02 нг/мл, с чувствительностью 75% и специфичностью 80%) могут быть использованы в качестве маркеров риска развития оРТПХ тяжелой степени.

Рогова Е. С.¹, Анисимова Е. В.¹, Гусева Н. А.², Царева Е. В.¹, Кривова С. П.¹

РАННИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ, ²БУЗ СО ТКБ № 5

Введение. Смертность от ММ в РФ составляет 2400 случаев в год. Применение нескольких кардиотоксических химиотерапевтических агентов, диктует необходимость ранней диагностики нежелательных явлений. Благодаря субклинической диагностике изменений сердечно-сосудистой системы практикующий врач онкогематологического профиля приобретает возможность своевременно оптимизировать и рационализировать подходы к ведению пациентов с ММ.

Цель работы. Выявить наиболее информативный визуализирующий метод диагностики ранней КТ.

Материалы и методы. На базе ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ проведено проспективное исследование, в котором методом сплошной выборки отобрано 55 пациентов с диагнозом ММ, наличием показаний к началу противоопухолевой терапии по схеме VCD и неотягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. Больные были поделены на 2 группы: основную составили 25 пациентов (где мужчин $n=11$), средний возраст которых $57,2\pm 1,12$ года, которым была проведена оценка изменения ФВ ЛЖ в динамике; контрольную — 30 человек (где мужчин $n=14$), средний возраст которых $58,14\pm 2,5$ года, которым дополнительно к этому анализировалась ПД ЛЖ. Пациенты были сопоставимы по клинико-демографическим данным и параметрам

физикального осмотра, что позволило объективно оценивать полученные результаты (таблица). Исследование проводилось в три этапа: до начала терапии, после 3 и после 6 курсов противоопухолевой терапии. На протяжении всего наблюдения регистрировались любые нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы.

Результаты и обсуждение. На первом этапе исследования средний показатель ФВ ЛЖ составил $58,9\pm 1,07\%$ и $56,12\pm 2,7\%$ в группах соответственно, ПД ЛЖ — $21,14\pm 1,1\%$, что соответствовало критериям абсолютной нормы. После 3 курсов противоопухолевой терапии показатели сократительной способности миокарда закономерно снижались (ФВ ЛЖ до $52,6\pm 1,1\%$ и $54,2\pm 2,15\%$, а ПД ЛЖ до $15,2\pm 1,17\%$), однако статистически значимые изменения были зарегистрированы лишь в отношении ПД ЛЖ. При этом нельзя не отметить, что у 3 пациентов в основной (12%) и 4 контрольной (13%) уже имелись клинические проявления КТ. При контрольном визите при исследовании сократительной функции сердца ФВЛЖ в группах составила $47,21\pm 0,7\%$ и $44,13\pm 1,15\%$ ($p<0,05$), ПД ЛЖ — $14,0\pm 0,31\%$ ($p<0,05$). По окончании исследования 5 больных основной (16,0%) и 7 (23%) имели сердечно-сосудистые осложнения. Таким образом, в ходе проведения сравнительного анализа показателей сократительной

способности миокарда отмечено, что значительную диагностическую ценность представляет изменения ПД ЛЖ, которая статистически значимо менялась даже в условиях сохранной ФВ ЛЖ.

Заключение. ЭхоКГ с анализом ФВ ЛЖ в настоящее время остается основным способом диагностики КТ в реальной клинической практике. При этом, согласно проделанному исследованию, которое не имело критических разногласий с данными мировой медицинской литературы, наибольшей чувствительностью обладает изменение ПД ЛЖ. Данный биомаркер, позволяющий выявлять дисфункцию миокарда на этапе субклинических проявлений, считается наиболее перспективным в отношении рутинного применения среди

онкогематологических больных, получающих кардиотоксическое лечение.

Таблица. Сравнительная характеристика включенных в исследование пациентов

Признак	Основная (n=25)	Контрольная (n=30)	χ^2	p
Возраст, М (SD), лет	57,2 (1,12)	58,14 (2,5)	-	0,83
Мужчины, n (%)	11 (44)	14 (47)	0,006	0,94
Табаккурение, n (%)	4 (16)	4 (13)	0,011	0,91
ИМТ, М (SD), кг/м ²	23,11 (0,7)	21,87 (0,9)	-	0,72

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Рожков Е. В.¹, Кожемяко О. В.¹, Новикова Е. В.², Ягосфаров А. Н.²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА МАССИВНОЙ ТРАНСФУЗИИ В ТЕРАПИИ АКУШЕРСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

¹КГБУЗ «Краевая станция переливания», г. Хабаровск, ²Краевое государственное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» имени профессора Г.С. Постола, г. Хабаровск

Введение. Терапия острой массивной кровопотери в акушерстве требует мультидисциплинарного подхода. Важными компонентами лечения являются раннее применение протокола массивной трансфузии, снижение времени критической гипотензии, профилактика коагулопатии, активное использование вязкоэластических тестов и лабораторного сопровождения.

Цель работы. Демонстрация работы трансфузиологической службы в составе мультидисциплинарной команды.

Материалы и методы. Клинический случай успешного оперативного родоразрешения на фоне вставания плаценты с развившимся массивным кровотечением.

Результаты и обсуждение. Пациентка поступила в КГБУЗ «Перинатальный центр» с жалобами на кровянистые выделения из половых путей. Диагноз при поступлении: Беременность 33 недели. Головное предлежание плода. Полный вариант предлежания плаценты с ультразвуковыми признаками вставания. Рубец на матке после двух операций кесарева сечения. Анемия легкой степени. Ожирение I степени. Шестая беременность. В учреждении получала гемостатическую и токолитическую терапию, положительная динамика. Выполнено аутодонорство плазмы 1200 мл. В 36 недель выполнена органосохраняющая операция в объеме планового кесарева сечения. Метрорелаксация. Во время операции активирован протокол массивной трансфузии. Проведена трансфузия заранее подобранных гемокомпонентов, начат подбор и совмещение новых. Кровопотеря 4700 мл во время операции при росте/весе 157 см/68 кг. Объем трансфузии 4340 мл. Гемобанк восполнен в срочном порядке с учетом возможных периперационных осложнений. В послеоперационном

периоде наблюдалось рецидивирование кровотечения. По данным тромбоэластометрии, клинических показателей и гемостазиологических исследований выявлена гипофибриногенемия. Развитие анемического синдрома на фоне гипокоагуляционного состояния. Выполнена релапаротомия, тотальная гистерэктомия. Остановка кровотечения. Вместе с тем проводились профилактика гипотермии, нарушений кислотно-основного состояния, стабилизация гемодинамики, коррекция гемостаза и гипокальциемии. Суммарно за периперационный период кровопотери 10300 мл, 151% объема циркулирующей крови. Всего перелито гемокомпонентов 10513 мл, реинфузия 1025 мл, эритроцитсодержащие компоненты 4928 мл, свежезамороженная плазма (СЗП) 940, ауто-СЗП 1200 мл, концентрат тромбоцитов 940 мл, криопреципитат 1480 мл. В послеоперационном периоде благоприятный исход. Через 14 дней в удовлетворительном состоянии выписана со здоровым ребенком.

Заключение. Успешное лечение массивной кровопотери возможно при следующих позициях: Ранняя диагностика массивной кровопотери и запуск протокола массивной трансфузии; Хирургическая остановка кровотечения; Оперативное лабораторное сопровождение; Формирование неснижаемого запаса компонентов крови в учреждении родовспоможения и плановое аутоплазмадонорство; Отложенная логистика гемокомпонентов между клиническим и производственным звеньями трансфузиологической помощи; Использование в акушерстве лейкоредуцированных гемокомпонентов для предотвращения посттрансфузионных реакций. Учитывая многофакторность оказания помощи при массивной кровопотере, мультидисциплинарный подход является основой для успешного лечения.

Рожков Е. В.

ВЫСОКОДОЗНЫЙ ТРОМБОЦИТАФЕРЕЗ, КРИТЕРИИ ОТБОРА ДОНОРОВ

КГБУЗ «Краевая станция переливания», г. Хабаровск

Введение. На сегодняшний день потребление лечебной сетью концентрата тромбоцитов (КТ) велико. Сохраняется актуальность обеспечения лечебно-профилактических учреждений тромбоцитными компонентами крови в достаточном количестве, актуален вопрос максимального раскрытия потенциала донации тромбоцитов путем подбора донора для тромбоцитафереза (ТЦФ).

Цель работы. Оценить способность доноров с различными антропометрическими и лабораторными данными к высокодозному ТЦФ.

Материалы и методы. Оценены 75 донаций тромбоцитов, выполненных на аппарате Trima accel (TerumoBCT, США) от 75 доноров (группа № 1) и 60 донаций на аппарате MCS+ (Haemonetics, США) от 60 доноров (группа № 2) по следующим показателям: количество собранных тромбоцитов, количество тромбоцитов до донации и остаточных после процедуры, рост, вес, количество гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, гематокрит, объем обработанной крови и объем введенного антикоагулянта в процессе донации. Донации от каждой группы сортированы по количеству собранных клеток: подгруппа

№ 1, где осуществлена донация тромбоцитов в количестве $6,0 \times 10^{11}$; группа № 2, донация тромбоцитов $(5,0-5,9) \times 10^{11}$, группа № 3, донация тромбоцитов $(4,0-4,9) \times 10^{11}$.

Результаты и обсуждение. При заготовке КТ в группе № 1 донацию $6,0 \times 10^{11}$ удалось выполнить у 61 донора (81%), тромбоциты донора до донации $(235,2 \pm 10,0) \times 10^9/\text{л}$, время процедуры $68,3 \pm 3,3$ мин, объем циркулирующей крови (ОЦК) $5,6 \pm 0,12$ л. Донация $(5,0-5,9) \times 10^{11}$ выполнена у 8 доноров (11%), тромбоциты до донации $(200,0 \pm 8,8) \times 10^9/\text{л}$, время процедуры $91,5 \pm 7,1$ мин, ОЦК $4,6 \pm 0,37$ л. Донация $4,0-4,9 \times 10^{11}$ выполнена у 6 доноров (8%), тромбоциты до донации $(200,6 \pm 9,7) \times 10^9/\text{л}$, время процедуры $88,8 \pm 11,2$ мин, ОЦК $4,2 \pm 0,35$ л. При заготовке КТ в группе № 2, донацию $6,0 \times 10^{11}$ удалось выполнить у 17 доноров (28%), тромбоциты донора до донации $(267,4 \pm 16,7) \times 10^9/\text{л}$, время процедуры $93,5 \pm 5,5$ мин, ОЦК $5,47 \pm 0,17$ л. Донация $5,0-5,9 \times 10^{11}$ выполнена у 24 доноров (40%), тромбоциты до донации $(231,5 \pm 13,0) \times 10^9/\text{л}$, время процедуры $96,3 \pm 4,2$ мин, ОЦК $5,5 \pm 0,2$ л. Донация $4,0-4,9 \times 10^{11}$ выполнена у 19 доноров (32%), тромбоциты до донации $210,8 \pm 9,0 \times 10^9/\text{л}$, время

процедуры 102,6±2,9 мин, ОЦК 5,7±0,28 л. По остальным исследуемым показателям существенных различий в группах не наблюдалось.

Заключение. В исследовании продемонстрировано, что высокодозный ТЦФ возможен при тщательном отборе доноров и рациональном использовании оборудования. Следует обращать внимание на признаки, описанные в группе № 1, а именно: количество тромбоцитов до донации не менее 235,2±10×10⁹/л, показатели роста и веса, из которых складывается ОЦК не менее 5,6 л. Наиболее подходящим аппаратом для высокодозного ТЦФ оказался Trima accel, предъявляющий более

Таблица 1. Trima accel

	Количество клеток 6,0×10 ¹¹ /ед	Количество клеток (5,0–5,9)×10 ¹¹ /ед	Количество клеток (4,0–4,9)×10 ¹¹ /ед
Количество тромбоцитов донора до донации ×10 ⁹	235,2±10,0	200,0±8,8	200,6±9,7
Остаточные тромбоциты донора ×10 ¹¹	153±8,6	120,6±5,8	122,3±10,0
Время процедуры, мин	68,3±3,3	91,5±7,1	88,8±11,2
Рост, м	1,8±0,01	1,72±0,08	1,68±0,1
Вес, кг	88,9±2,5	75,8±4,9	68,2±6,8
Расчетный ОЦК, л	5,6±0,12	4,6±0,37	4,2±0,35

мягкие требования к антропометрическим показателям и лабораторным данным донора. Донации у лиц с меньшим количеством тромбоцитов и ОЦК менее 4,5 л с высокой вероятностью приводят к получению клеток менее 6,0×10¹¹, исключая тем самым получение 3-х единиц тромбоцитов. Высокодозный ТЦФ с получением 6,0×10¹¹ тромбоцитов и более имеет преимущества, заключающиеся в сокращении потребности в донорах, рациональном использовании оборудования и расходных составляющих для процедуры, эффективному управлению донорским потенциалом и запасами КТ в учреждении службы крови.

Таблица 2. MCS+

	Количество клеток 6,0×10 ¹¹ /ед	Количество клеток (5,0–5,9)×10 ¹¹ /ед	Количество клеток (4,0–4,9)×10 ¹¹ /ед
Количество тромбоцитов донора до донации ×10 ⁹	267,4±16,7	231,5±13,0	210,8±9,0
Остаточные тромбоциты донора ×10 ⁹	153,5±8,6	120,6±5,6	122,3±10,1
Время процедуры, мин	93,5±5,5	96,3±4,2	102,6±2,9
Рост, м	1,8±0,02	1,72±0,08	1,68±0,1
Вес, кг	88,6±2,9	82,4±4,4	80,7±5,0
Расчетный ОЦК, л	5,47±0,17	5,5±0,2	5,7±0,28

Романова Е. В., Капорская Т. С., Петрова Л. М., Лужнова Н. Н., Лыскова В. А., Ребриков А. Н., Киселев И. В., Кустанович М. А., Грекина М. И., Малюшкина Е. С., Кузема Е. С., Шнайдер А. А., Коробейников И. В., Абрамович Т. Г.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ГИЙЕНА – БАРРЕ У ПАЦИЕНТКИ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ГБУЗ ордена «Знак Почета» Областная клиническая больница

Введение. Синдром Гийена — Барре — это острая аутоиммунная воспалительная полирадикулоневропатия, проявляющаяся вялыми парезами, нарушениями чувствительности, вегетативными расстройствами. В тяжелых случаях возникает паралич дыхательных мышц. Этиология до конца не известна, пусковым фактором к развитию заболевания выступают бактерии (Campylobacter Jejuni), вирусы.

Цель работы. Продемонстрировать редкий клинический случай.

Материалы и методы. Проанализирована история болезни, лабораторно-инструментальные методы исследования и лечение пациентки С. (52 г.) с диагнозом: Острый лейкоз, лимфобластный (ВП) вариант с aberrантной экспрессией CD13. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, аксонально-демиелинизирующего характера, рецидивирующее течение (синдром Гийена — Барре) в Иркутской ордена «Знак Почета» областной клинической больницы.

Результаты и обсуждение. Пациентка 52 г с диагнозом острый лейкоз проходила лечение в гематологическом отделении по протоколу «ALL-2009», ремиссия была достигнута после I фазы индукции. Через 4 месяца после начала поддерживающей терапии на фоне сохраняющейся ремиссии ОЛЛ появился прогрессирующий симметричный паралич мышц конечностей по восходящему типу, вегетативные нарушения, явления полинейропатии. Совместно с неврологами на основании характерной клинической картины и данных ликворограммы (белково-клеточная диссоциация) был установлен диагноз воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, протекающей с выраженным квадрипарезом, умеренным бульбарным

синдром, тазовыми нарушениями. Проведено 5 сеансов высокообъемного плазмафереза с положительным эффектом в виде регресса неврологической симптоматики. Через месяц после окончания экстракорпоральной гемокоррекции вновь появились явления полирадикулоневропатии, белково-клеточной диссоциации в ликворе. Терапия внутривенными иммуноглобулинами эффекта не оказала. Были возобновлены сеансы высокообъемного плазмафереза, начат прием преднизолона 30 мг/сут., проводились реабилитационные мероприятия. На фоне лечения неврологическая симптоматика регрессировала, белково-клеточная диссоциация в ликворе уменьшилась. В последующем из лечения острого лейкоза были исключены нейротоксичные препараты, интратекальные введения цитостатиков. Через 6 месяцев от достижения ответа на терапию синдрома Гийена — Барре был констатирован костномозговой рецидив В-ОЛЛ с экспрессией CD 22 и BCL 2 на 100% бластных клеток. Противорецидивное лечение включало комбинацию препаратов: инотузумаб озогамидина и венетоклакс. Ремиссии получено не было. Рецидив ОЛЛ сопровождался развитием инфекционных осложнений, синдрома полиорганной дисфункции, что привело к летальному исходу.

Заключение. Это первый в нашей клинической практике случай синдрома Гийена — Барре у пациента с острым лейкозом. Сотрудничество врачей двух специальностей: невролога и гематолога позволило установить диагноз и своевременно начать терапию редкой полирадикулоневропатии, что улучшило качество жизни пациента, позволило возобновить противоопухолевое лечение и отодвинуло сроки развития рецидива ОЛЛ.

Романовская О. А., Бакулина А. Ю., Найденова М. Ю., Зейлер Е. И., Кожемяко О. В.

АЛЛОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ДОНОРОВ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ

КГБУЗ «Краевая станция переливания крови»

Введение. Проведение скрининга антиэритроцитарных антител при обследовании доноров позволяет заблаговременно выявить их сенсibilизацию и обеспечить безопасность переливания трансфузионных сред.

Цель работы. Изучить и обобщить результаты исследований образцов крови доноров на наличие антиэритроцитарных антител за период 2014–2022 год.

Материалы и методы. Предмет исследования — образцы крови доноров, поступившие в отдел лабораторной диагностики КГБУЗ «Краевая станция переливания крови» г. Хабаровска (КГБУЗ

«КСПК»). Исследования проводили реагентом ID-DiaCell I–II–III для проведения скрининга антиэритроцитарных антител в ID-картах Liss/Coombs, производства «ДиаМед», Швейцария. Идентификацию выявленных антиэритроцитарных антител проводили реагентом ID-DiaPanel, производства «ДиаМед», Швейцария. Индекс иммунизации определен по формуле: Q=X/N×100% (где Q-индекс сенсibilизации, X — число лиц с антителами, N — число обследованных лиц).

Результаты и обсуждение. За период 2014–2022 гг. в КГБУЗ «КСПК» на наличие антиэритроцитарных антител обследовано 91118 доноров. Индекс сенсibilизации доноров к антигенам эритроцитов

за проанализированный период составил 0,27%, что соответствует данным, как отечественных, так и зарубежных авторов (таблица 1). Из числа сенсibilизированных доноров 73% — лица женского пола, что возможно является следствием их иммунизации предшествующими беременностями. Спектр антител, выявленных у доноров, довольно разнообразен (таблица 2), но наиболее часто выявляются антиэритроцитарные антитела: анти-D, анти-E, анти-K, анти-Cw (таблица 3). Применение идентификационной панели позволило выявить антиэритроцитарные антитела к минорным антигенам. Была выявлена аллосенсибилизация к антигенам: M, Jka, S, C, Leb, Кра, с, Lea. В 21,2% случаев специфичность антител установить не удалось. Анкета донора не позволяет выяснить причину сенсибилизации. Опрос после факта выявления антиэритроцитарных антител у донора в большинстве случаев невозможен. По данным литературных источников основной причиной выработки антиэритроцитарных антител является стимуляция иммунного ответа эритроцитами при беременностях и гемотрансфузиях. Известны факты выработки антител, связанные с экзогенной стимуляцией группоспецифическими субстанциями растительного, животного или бактериального и вирусного происхождения, что может объяснить наличие аллосенсибилизации у женщин, отрицающих факт беременности, и мужчин.

Заключение. Результаты наших исследований показали, что сенсибилизация доноров к антигенам эритроцитов наблюдается, как среди женщин (0,42%), так и среди мужчин (0,14%). По данным отечественных авторов частота аллосенсибилизации к антигенам эритроцитов у доноров колеблется от 0,1% до 3,4%, что соответствует полученным нами результатам и подтверждает необходимость обязательного скрининга доноров. Показатель уровня сенсибилизации и специфичность выявленных аллоиммунных антител у доноров отражают аллосенсибилизацию населения Хабаровского края в целом, что подтверждает актуальность и необходимость проведения скрининга антител реципиентам перед каждой трансфузией. Идентификация выявленных аллоиммунных антител у реципиента позволяет своевременно подобрать совместимые компоненты крови.

Таблица 1. Результаты обследования доноров на наличие антиэритроцитарных антител в КГБУЗ «КСПК» (2014–2022 гг.)

Год	Количество доноров						Год	Индекс сенсибилизации %		
	Обследованных на наличие антиэритроцитарных антител			С выявленными антиэритроцитарными антителами						
	всего	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины		Общий	мужчины	женщины
2014	10957	5379	5578	58	16	42	2014	0,53	0,3	0,75
2015	9767	4746	5021	37	12	25	2015	0,38	0,25	0,5
2016	10397	5422	4975	37	9	28	2016	0,36	0,17	0,56
2017	10280	5439	4841	22	3	19	2017	0,21	0,06	0,39
2018	9985	5205	4780	16	3	13	2018	0,16	0,06	0,27
2019	10466	5498	4968	18	9	9	2019	0,17	0,16	0,18
2020	8700	4785	3915	16	5	11	2020	0,18	0,1	0,28
2021	9569	5180	4389	18	5	13	2021	0,19	0,1	0,3
2022	10997	6094	4903	28	7	21	2022	0,25	0,11	0,43
Всего	91118	47748	43370	250	69	181	2014-2022	0,27	0,14	0,42

Таблица 2. Специфичность выявленных антиэритроцитарных антител у доноров КГБУЗ «КСПК»

Специфичность выявленных а/эр антител	% от общего количества выявленных а/эр антител за год									% от количества выявленных а/эр антител за период 2014–2022
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
Анти-D	39,66	40,54	48,65	54,55	50,00	44,44	50,00	55,56	39,29	45,20
Анти-E	15,52	8,11	13,51	9,09	12,50	0	12,50	0	0	9,20
Анти-C*	10,34	8,11	13,51	13,64	0	0	0	5,56	0	7,20
Анти-K	6,90	8,11	2,70	9,09	6,25	5,56	0	5,56	7,14	6,00
Анти-C	1,72	8,11	2,70	0	0	0	0	0	7,14	2,80
Анти-S	0	0	0	0	0	0	0	0	10,71	1,20
Анти-Jk*	0	0	0	0	6,25	0	0	5,56	3,57	1,20
Анти-Le*	0	0	0	0	6,25	0	0	0	0	0,40
Анти-DC	0	0	0	0	0	0	0	5,56	3,57	0,80
Анти-M	0	0	0	0	0	5,56	6,25	11,11	3,57	2,00
Анти-c	0	0	0	0	0	5,56	0	0	0	0,40
Анти-Le*	0	0	0	0	0	5,56	6,25	0	3,57	1,20
Анти-Kr*	0	0	0	0	0	0	0	0	7,14	0,80
Неустановленной специфичности	25,86	27,03	18,92	13,64	12,50	33,33	25,00	11,11	14,29	21,20

Таблица 3. Распределение среди доноров женщин и доноров мужчин КГБУЗ «КСПК» аллоиммунных антител наиболее часто встречающихся специфичностей

Год	Анти-D (%)			Анти-E (%)			Анти-Cw (%)			Анти-K (%)			Итого (%)		
	Муж-чины	Жен-щины	Всего	Муж-чины	Жен-щины	Всего	Муж-чины	Жен-щины	Всего	Муж-чины	Жен-щины	Всего	Муж-чины	Жен-щины	Всего
2014	3,45	36,21	39,66	6,90	8,62	15,52	3,45	6,90	10,35	1,72	5,17	6,89	15,52	56,90	72,42
2015	8,11	32,43	40,54	2,70	5,41	8,11	2,70	5,41	8,11	2,70	5,41	8,11	16,21	48,66	64,87
2016	8,11	40,54	48,65	5,41	8,11	13,52	5,41	8,11	13,52	0	2,70	2,70	18,93	59,46	78,39
2017	0	54,50	54,50	0	9,09	9,09	9,09	4,55	13,64	0	9,09	9,09	9,09	77,23	86,32
2018	0	50,00	50,00	0	12,50	12,50	0	0	0	0	6,25	6,25	0,00	68,75	68,75
2019	11,10	33,30	44,40	0	0	0	0	0	0	0	5,56	5,56	11,10	38,86	49,96
2020	0	50,00	50,00	11,10	0	11,10	0	0	0	0	0	0	11,10	50,00	61,10
2021	16,67	38,39	55,06	0	0	0	0	5,56	5,56	0	5,56	5,56	16,67	49,51	66,18
2022	10,71	28,57	39,28	0	0	0	0	0	0	0	7,14	7,14	10,71	35,71	46,42

Романюк Е. В., Котова Е. С., Алешина О. А., Соколов А. Н., Бессмертный Д. К., Абрамова А. В., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Грибанова Е. О., Паровичникова Е. Н.

РАЗНОНАПРАВЛЕННАЯ СМЕНА ЛИНИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Смена линии дифференцировки опухоли — редкое явление, при котором бластные клетки не соответствуют линейной принадлежности в дебюте заболевания. Чаше всего в литературе встречаются случаи трансформации лимфоидного варианта заболевания в миелоидный. Также известно, что наиболее часто переключение линии дифференцировки

происходит с перестройкой гена КМТ2А. Прогноз для таких больных крайне неблагоприятный и стандартных подходов лечения не существует.

Цель работы. Описать клинические случаи смены линии дифференцировки острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) на разных этапах терапии.

Материалы и методы. С 2018 по 2023 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России наблюдалось 6 больных ОЛЛ со сменой линии дифференцировки бластных клеток. Медиана возраста группы составила 32 (28–52) года, соотношение женщин и мужчин 2:4. Т-клеточный вариант ОЛЛ был установлен у 4 (66,7%) больных: ЕТР — 1, ТП — 2, ТП–III — 1, у 2 (33,3%) больных ВІ-вариант ОЛЛ. Комплексный кариотип был обнаружен у 3-х больных с Т-ОЛЛ, а t(4;11) у 2-х с В-ОЛЛ. Всем больным 1-ю терапию проводили по протоколу «ОЛЛ-2016». На 70-й день у 3-х больных минимальная остаточная болезнь (МОБ) не выявлена, а у 3-х — констатировано первично-резистентное течение заболевания, после чего была проведена терапия спасения и достигнута ремиссия. Всем больным была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Результаты и обсуждение. Медиана времени смены линии дифференцировки в группе составила 16 (1–32) месяцев. Четверым больным диагноз ОМЛ был установлен на разных сроках посттрансплантационного периода. У больного № 5 констатирована смена линии

дифференцировки на 29-й день протокола «ОЛЛ-2016» (табл.). У больного № 4 была трансформация в МДС после 22 курса поддерживающей терапии по протоколу «ОЛЛ-2016», а диагноз ОМЛ — на +3 месяце после алло-ТГСК (таб.1). Всем больным проводили терапию ОМЛ, в результате которой: 4 (66,6%) больных скончались от резистентного течения основного заболевания и инфекционных осложнений, у 1 (16,7%) больного не достигнута ремиссия после 1 курса Аза+Ven и только у 1 (16,7%) больного сохраняется МОБ-негативная ремиссия заболевания на сроке +5 лет после алло-ТГСК.

Заключение. Смена линии дифференцировки может развиваться на любом этапе терапии, даже после алло-ТГСК. Учитывая, что в данной группе больных в дебюте заболевания преобладает фенотип из ранних предшественников (ЕТР, ТП, ВІ-варианты ОЛЛ), то высока вероятность развития смены линии дифференцировки. Таким образом, в случае рецидива острого лейкоза важным является необходимость комплексного исследования (иммунофенотипирование, цитогенетическое исследование).

Таблица. Характеристика группы больных со сменой линии дифференцировки

№ больного	Возраст	Пол	Дебют заболевания				После смены линии дифференцировки				Алло-ТГСК выполнена	Период наблюдения (мес.)	Исход	
			Диагноз	ИФТ	СЦИ+FISH	Проводимая терапия	МОБ статус на 70-й день	Диагноз	ИФТ	СЦИ+FISH				Проводимая терапия
1	28	ж	ТП-ОЛЛ, near-ЕТР	CD45+ CD34+ CD117+ HLA-DR+ CD99+ CD11a+ CD13+ CD19low+ Cy CD79alow+ CD5+ CD7+ CD56+ Cy CD3+ BCL-2+ BCLXL+	Дериват хромосомы 9, 17 (с делецией гена TP53/17p13); трисомия по хромосомам 3, 15, 16; моносомия по хромосоме 7; маркерные хромосомы.	Протокол "ОЛЛ-2016", Незарабин+Циклофосфамид+Этопозид+Венетоклакс, Лефлуномид	МОБ+	ОМЛ	CD45low+ CD34+ CD117+ HLA-DR+ CD99+ CD38+ CD11a+ CD13+ CD33+ CD71+ CD105+ CD5+ CD7+ CD123+ BCL-2+	Перестройка PDGFRA/4q12, два доп. сигнала от региона 4q12 и по доп. сигнал от локуса гена PDGFRB/5q32-33. Делеция гена TP53/17p13.	Азатиодин+Венетоклакс+ Дазатиноб, Изагуксимаб+Венетоклакс+Иматиниб, Кладрибин+Митоксантрон+Цитарабин+Венетоклакс	до смены линии дифференцировки	21	Умер
2	31	м	ЕТР-ОЛЛ	CD45+ CD34+ HLA-DR+ CD99+ CD38+ CD11c+ CD33+ CD7+ Cy CD3+	Клон с трисомией по хромосоме 21. Один митоз с транслокацией t(11;13). Транслокация гена MLL/11q23 не выявлена	Протокол "ОЛЛ-2016"	МОБ-	Мегакарио-бластный лейкоз	CD45+ CD13+ CD33+ CD41a+ CD61+	47,XY, der(9)+21[5]/46,X,-Y, der(9),+21[7]/46,XX[8]	1 курс Децитабин+Венетоклакс, 1 курс малые дозы цитарабина	до смены линии дифференцировки	21	Умер
3	33	ж	ТП/III ОЛЛ	CD45+CD34+CD117+CD99+CD13+CD33+cyCD79a+CD5+CD7+cyCD3+	Дериват хромосомы 10, делеция короткого плеча хромосомы 9 (потеря гена p16), делеция длинного плеча хромосомы 5.	Протокол "ОЛЛ-2016", 3 курса "незарабин+циклофосфамид+этопозид"	МОБ+	Острый эритробластный лейкоз	CD117+ CD13+ CD33+ CD36+ CD71+ CD105+ GPA+ CD4+	Трисомия по хромосомам 3, 5, 12, 20; моносомия по хромосомам 11 и 14, делеция длинного плеча хромосомы 9; дериваты хромосом 3, 10, маркерные хромосомы.	2 курса децитабин+венетоклакс, 2 курса ТЛД+азатиодин, 2 курса МДЦ	до смены линии дифференцировки	39	Умер
4	41	м	ТП-ОЛЛ	CD45low+ Tdt+ CD99+ CD38+ CD13+ Cy CD79a+ CD5+ CD7+ Cy CD3+ BCL-2+	Дериват хромосом Y, 7; делеция короткого плеча хромосомы 12 (или транслокацией t(12;?))	Протокол "ОЛЛ-2016"	МОБ-	ОМЛ	CD45low+ CD34+ CD117+ HLA-DR+ NG2+ CD38+ CD11a+ CD13+ CD16+ CD33low+ CD4low+ iCD41a- iCD61- CD42b-	Моносомия по хромосомам 7, 17 (с потерей гена TP53), 4, 9, 16; маркерная хромосома. Дополнительный сигнал от локуса гена MLL/KMT2A)/11q23 (трисомия 11) или дупликация локуса гена MLL(KMT2A)/11q23).	Азатиодин-Венетоклакс	после смены линии дифференцировки	33	Продолжает лечение
5	52	м	ВІ-ОЛЛ с мутацией MLL	CD45low+ CD58+ CD81+ NG2+ CD38+ CD15low+ CD19+ CD22low+ Cy CD22low+ Cy CD79a+ BCL-2+	46,XY,t(4;11)(q21;q23)[17]/46,XY[3] Транслокация t(4;11)(q21;q23).	Протокол "ОЛЛ-2016"	МОБ+	ОМЛ	CD45+ HLA-DR+ CD38+ CD11a+ CD11b(bright)+ CD11c+ CD13+ CD14+ CD15low+ CD33bright+ CD36+ CD64bright+ Lysozyme+ CD4+ CD56+ CD123+ CD85j+ CD85k+	Транслокация с вовлечением локуса гена MLL/11q23. Мутация в гене KRAS Q61H.	3 курса FLAG-Ia+Венетоклакс, 1 курс "7+3", терапия траметинином	после смены линии дифференцировки	11	Умер
6	30	м	ВІ-ОЛЛ с мутацией MLL	CD45+CD34+CD38+CD58+NG2+CD15+CD19+cyCD79a+	46,XY,t(4;11)(q21;q23)[16]/47,XY[4]. Транслокация t(4;11)(q21;q23).	Протокол "ОЛЛ-2016"	МОБ-	ОМЛ	CD45hi+CD13+CD14+CD15+CD33+CD11c+ CD11b+CD64+HLA-DR+CD36low+CD16-CD34-CD117-	Транслокация с вовлечением локуса гена MLL/11q23 с субклонами с 1-2 дополнительными амплификатами теломерной части локуса гена MLL/q123.	2 курса FLARMito	после смены линии дифференцировки	74	Ремиссия заболевания на +5 лет после алло-ТГСК

Примечание: алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ИФТ — иммунофенотипирование, МДЦ — малые дозы цитарабина, МОБ — минимальная остаточная болезнь, ТЛД — трансфузии лимфоцитов донора, СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование.

Рудакова Т. А., Моисеев И. С., Барабанщикова М. В., Цветков Н. Ю., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ТРАНСФУЗИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В КАЧЕСТВЕ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ГИПОФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России

Введение. Тяжелая гипопункция трансплантата (тГФТ) является жизнеугрожающим осложнением после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Одним из терапевтических вариантов является дополнительная трансфузия гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Цель работы. Оценить эффективность, общую и бессобытийную выживаемость после применения дополнительной трансфузии ГСК у пациентов с тГФТ.

Материалы и методы. В исследование включены 24 пациента (17 мужчин, 7 женщин) с острыми лимфобластными лейкозами (n=6),

острыми миелоидными лейкозами (n=4), миелопролиферативными заболеваниями (n=4) и миелодиспластическим синдромом (n=4), хроническим миелолейкозом (n=3), неходжкинской лимфомой (n=2), тяжелой апластической анемией (n=1), которым была выполнена дополнительная трансфузия ГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Медиана возраста больных составила 23 года (18–56). Алло-ТГСК были выполнены от неродственных полностью HLA-совместимых (n=10) и частично HLA-совместимых (n=2) доноров, от родственных HLA-совместимых (n=7) и гаплоидентичных (n=5) доноров. Показанием для дополнительной трансфузии

ГСК служила тГФТ ($n=19$), тГФТ на фоне смешанного химеризма ($n=5$). Медиана времени между первой алло-ТГСК и дополнительной трансфузией ГСК составила 104 дня (35–197). Источником ГСК служил костный мозг в 8 случаях, СКПК в 16, селекция CD34⁺ клеток была выполнена в 2 случаях. Медиана количества CD34⁺ клеток составила 2,2 (0,9–7,4)×10⁶/кг.

Результаты и обсуждение. Восстановление гемопоэза после дополнительной трансфузии ГСК было достигнуто у 13 больных (54%). Медиана времени до восстановления гемопоэза составила 22 дня (8–105). Острая реакция «трансплантат против хозяина» после дополнительной трансфузии ГСК развилась в 8 случаях с кумулятивной

частотой 39% (95% ДИ, 22–63). Кумулятивная частота рецидивов за 1 год составила 13% (95% ДИ, 5–36). Время от дополнительной трансфузии ГСК до рецидива варьировало от 14 до 30 дней. Кумулятивная частота безрецидивной летальности составила 28% (95% ДИ, 14–53). Отторжение в 2 случаях (через 29 и 118 дней). Однолетняя ОВ составила 62% (95% ДИ, 39–78).

Закключение. Настоящее ретроспективное исследование подтвердило эффективность и ограничения дополнительных трансфузий ГСК при тяжелой гипопункции трансплантата. Полученные данные являются основой для дальнейших проспективных исследований с целью снижения частоты РТПХ, профилактики отторжения и рецидивов.

Рудакова Т. А., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Цветков Н. Ю., Юровская К. С., Муслимова К. В., Владовская М. Д., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОИДНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России

Введение. Прогноз пациентов с резистентным течением миелоидных новообразований крайне неблагоприятен. Единственным радикальным методом лечения является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) может рассматриваться как терапия спасения у данной когорты пациентов.

Цель работы. Оценить эффективность гапло-ТГСК у пациентов с миелоидными новообразованиями.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных 34 пациентов с миелоидными новообразованиями, которым была проведена гапло-ТГСК в 2008–2023 гг. (таблица). Медиана возраста на момент трансплантации — 43 года (18–62). Статус вне ремиссии был у 32 (94%) пациентов. Медиана наблюдения после гапло-ТГСК составила 74 (10–3096) дней.

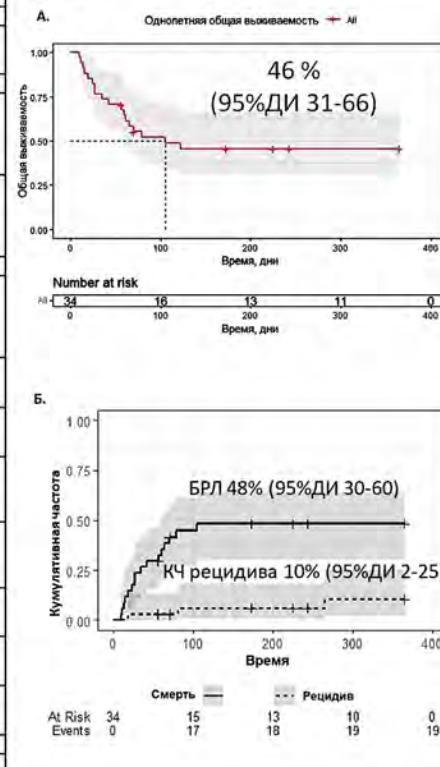
Результаты и обсуждение. Приживление трансплантата достигнуто у 21 пациентов с кумулятивной частотой (КЧ) достижения абсолютного числа нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ 73% (95% ДИ, 31–92) и медианой времени — 23 (10–33) дней. КЧ ОРТПХ — 30% (95% ДИ, 14–47), 3–4 степени — 12% (95% ДИ, 3–27), хронической РТПХ — 18% (95% ДИ 6–35). Веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ) развилась у 2 пациентов (6%), тромботическая микроангиопатия (ТМА) — у 4 (12%). Инфекционные эпизоды были зарегистрированы у 25 пациентов с КЧ бактериального сепсиса 60% (95% ДИ, 41–75) в течение 1 года. Вирусная реактивация имела место в 14 случаях с КЧ 45% (95% ДИ, 26–62) в течение года. Всего умерло 20 (59%) пациентов. Причиной смерти были инфекционные осложнения ($n=13$), кровотечение ($n=2$), рецидив/прогрессия ($n=2$), РТПХ ($n=1$), ВОБ ($n=1$), ТМА ($n=1$). Однолетняя общая выживаемость (ОВ) составила 46% (95% ДИ, 31–66), безрецидивная летальность (БРЛ) — 48% (95%

ДИ 30–60), безрецидивная выживаемость — 41% (ДИ 95%, 27–63) (рисунок 1), однолетняя бессобытийная выживаемость (событие: рецидив, острая РТПХ 3–4 степени) — 20% (ДИ 95%, 10–41). При однофакторном анализе взаимосвязь ОВ была выявлена с индексом по шкале Karnofsky: 60% (95%ДИ, 42–86) при ≥ 80 vs. 14% (95%ДИ, 2–88), $p=0,008$ и источником трансплантата: при СКПК 55% (95%ДИ 38–80), а при КМ 15% (95%ДИ 3–80), $p=0,02$.

Закключение. Гапло-ТГСК у пациентов с миелоидными новообразованиями в активном статусе заболевания сопряжена с высоким риском неблагоприятного исхода и должна рассматриваться с осторожностью в рамках индивидуализированного подхода.

Таблица 1.	Характеристика, n(%)	Количество пациентов
Возраст (диапазон)		42 (24–59)
Пол		
Женщины		18 (53)
Мужчины		16 (47)
Диагноз и статус заболевания		
Хронический миелолейкоз		13 (38)
Хроническая фаза I		1 (3)
Хроническая фаза > I		7 (20)
Фаза акселерации		3 (9)
Бластный криз		2 (6)
Миелодиспластический синдром		14 (41)
Частичный ответ		1 (3)
Трансформация из апластической анемии		2 (6)
Активное заболевание		11 (32)
Миелофиброз		7 (21)
НССТ-Сг		
0		13 (38)
1		11 (33)
2		4 (13)
Нет данных		10 (26)
Karnofsky		
≥ 80		21 (62)
< 80		13 (38)
HLA		
5 из 10		21 (62)
более 5 из 10		13
Режим кондиционирования		
Флударабин+бусульфид		25 (73)
Флударабин+бусульфид+другое		4 (12)
Флударабин+другое		5 (15)
Доза бусульфид		
8 мг		4 (16)
10 мг		20 (80)
12 мг		1 (4)
Профилактика РТПХ		
Циклофосфид+другие агенты		30 (88)
Другие режимы		4 (12)
Источник трансплантата		
Костный мозг		10 (30)
Стеловые клетки периферической крови		23 (70)
Пол донора		
Женский		15 (44)
Мужской		19 (56)
Количество NC, 10 ⁶ /кг		8.18 (2.00–22.0)
Количество CD34+клеток, 10 ⁶ /кг		7.09 (2.10–11.9)

Рисунок 1.



ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

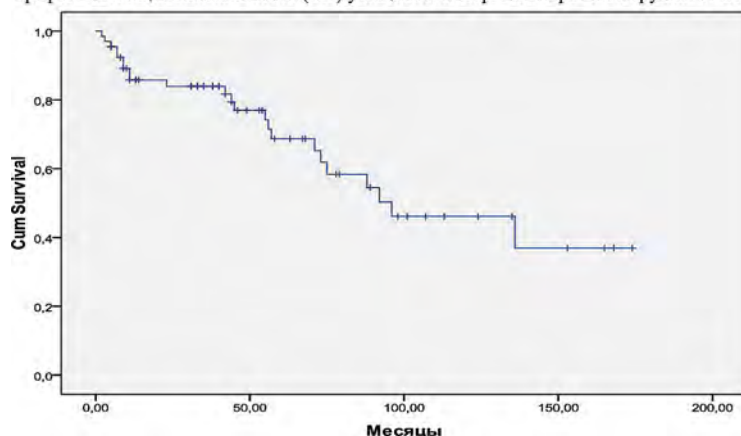
Савосина Н. А., Барях Е. А., Иванова Д. Д., Марьин Д. С., Мисюрина Е. Н.

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ, РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

ГБУ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) является наиболее курable лимфопролиферативным заболеванием. При проведении программной риск-адаптированной терапии 5-летняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) составляет 76,8–57,5%, общая выживаемость (ОВ) достигает 90%. Заболевание возникает в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16–35 лет. В то же время терапия пациентов старшей возрастной группы представляет большую сложность. К особенностям ЛХ пожилых относятся короткий анамнез и агрессивное течение, преобладание генерализованных стадий заболевания, неблагоприятного гистологического варианта (лимфоидное преобладание классической ЛХ), коморбидность, худший прогноз при проведении стандартных схем противоопухолевой терапии, а также выраженная гематологическая и негематологическая токсичность, снижающая возможность проведения терапии в адекватных дозах и соблюдением тайминга. В большинстве исследований по ЛХ анализируются молодые пациенты. Вопросы терапии пациентов старшей возрастной группы остаются дискуссионными.

График 1. «Общая выживаемость (ОВ) у пациентов старшей возрастной группы с ЛХ»



Цель работы. Основной целью исследования явился анализ ЛХ пожилых, определение клинических особенностей, течения заболевания и оценка эффективности проводимой терапии в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы 67 пациентов ЛХ в возрасте от 60 до 92 лет (медиана 65 лет), внесенных в Московский онкологический регистр. Диагноз ЛХ установлен в период с 2005 по 2023 г. Лимфоидное преобладание классической лимфомы Ходжкина CD20⁺, EBV⁺ диагностировано у 45% пациентов, распространенные стадии заболевания — у 57%, ECOG ≥ 2 — у 61,1% больных. В 13,4% случаев ЛХ диагностирована в рамках метастатического онкологического заболевания и в 4,5% — в комбинации с другой гематологической патологией.

Результаты и обсуждение. 7,4% пациентов погибли до начала химиотерапевтического воздействия. В 92,5% случаев применялась различные схемы химиотерапии, а в 28,1% — в комбинации с лучевой терапией. Схемы лечения, проводимые в первой линии указаны в таблице. Обращает на себя внимание высокий процент непрограммной терапии, что связано с тяжелым состоянием пациентов, коморбидностью и отсутствием высокоэффективных схем терапии для пожилых ЛХ. 5-летняя выживаемость без прогрессирования (БПВ) составила 62,1%, а общая выживаемость (ОВ) — 65,2% (рис.).

Заключение. ЛХ пожилых — отдельная нозологическая группа пациентов, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом и требующая новых подходов к терапии. Наиболее перспективной опцией представляется использование ингибиторов контрольных точек.

Таблица. «Схемы химиотерапии, применяемые в первой линии с оценкой развития прогрессии и рецидива ЛХ»

Программы ХТ	Общее количество пациентов (%)	Прогрессирование	Рецидив
ABVD/AVD (+/-R)	46 (68,7%)	7 (7,4%)	12 (17,9%)
BEACOPP/EACODD	7 (10,4%)	0	0
Нестандартные схемы терапии (R-CHOP, RB, IVDG и др)	11 (16,4%)	3 (4,5%)	1 (1,5%)
Схемы, содержащие Bv или Nivo	5 (7,4%)	1 (1,5%)	0

Садовская А. В., Петинати Н. А., Дорофеева А. И., Шипунова И. Н., Дризе Н. И., Васильева А. Н., Алешина О. А., Карасева Л. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ УГНЕТАЮТ РОСТ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Попытки выделить мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) из костного мозга (КМ) больных острыми лейкозами (ОЛ) в некоторых случаях оказываются неуспешными. Одна из возможных причин — системные изменения в организме, вызванные лейкозом. Такие нарушения, влияющие в том числе на строение костного мозга и МСК, могут быть отражены в крови пациентов. Известно, что рост МСК зависит от добавляемой в среду сыворотки.

Цель работы. Изучить влияние сыворотки крови пациентов с ОЛ на рост МСК здоровых доноров.

Материалы и методы. Образцы крови и КМ были получены от здоровых доноров и пациентов с ОЛ после подписания информированного согласия. МСК из КМ здоровых доноров, полученные стандартным методом, на 2–3 пассажах рассаживали в 96-луночные платы по 1000 клеток на ячейку и культивировали в течение 7 дней в присутствии 10% сыворотки. Для анализа роста и пролиферации клеток проводили МТТ-тест. Были проанализированы сыворотки 73 пациентов с ОЛ (47 ОМЛ и 26 ОЛЛ) до начала лечения и по достижению ремиссии, и 36 образцов сывороток пациентов до и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) (20 ОМЛ и 17 ОЛЛ). В качестве контроля использовали сыворотку 16 здоровых доноров.

Результаты и обсуждение. МСК здоровых доноров росли значительно хуже в присутствии сыворотки больных по сравнению

с сыворотками здоровых доноров (OD=0,97). При этом сыворотки больных, МСК которых не росли (OD=0,37), значительно сильнее угнетали рост клеток по сравнению с сыворотками больных, от которых удалось получить МСК (OD=0,72). На основании этих результатов была поставлена задача изучить, различается ли влияние сывороток пациентов, полученных на различных стадиях лечения и от больных разными вариантами ОЛ — ОМЛ и ОЛЛ, на МСК здоровых доноров. Сыворотки больных как ОМЛ, так и ОЛЛ угнетали рост донорских МСК на всех проанализированных этапах (до лечения, по достижению ремиссии и при развитии рецидива) (см. Таблицу). При ОМЛ сыворотки пациентов в ремиссии позволяли МСК донора расти достоверно лучше, чем сыворотки больных до лечения ($p=0,0011$), тогда как сыворотки пациентов с ОЛЛ до лечения не отличались по своему эффекту от полученных в ремиссии. Сыворотки больных после алло-ТГСК угнетали рост МСК донора сильнее, чем до трансплантации ($p=0,0079$ при ОМЛ и $p=0,0338$ при ОЛЛ). Эффекты сывороток больных ОМЛ и ОЛЛ на одних и тех же этапах лечения достоверно не различались. Сыворотки больных ОЛ угнетают рост МСК. Это может быть связано с недостатком необходимых для стромы КМ ростовых факторов или присутствием ингибиторов, выделяемых опухолевыми клетками. В пользу наличия ингибиторов свидетельствует то, что при переносе КМ больных ОЛ в культуру в некоторых случаях МСК не вырастают,

причем сыворотки таких больных угнетают рост МСК здоровых доноров сильнее.

Заключение. Выявлено присутствие в сыворотке крови больных ОЛ факторов, подавляющих рост стромальных клеток КМ. Возможно, эти факторы оказывают системное влияние на организм пациентов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00018, <https://rscf.ru/project/22-15-00018/>).

Таблица. Рост МСК донора в присутствии 10% сыворотки больных ОЛ

	До лечения	В ремиссии	В рецидиве	До алло-ТГСК	После алло-ТГСК
ОМЛ	0,30±0,17*	0,41±0,19*	0,28±0,12*	0,44±0,21*	0,28±0,16*
ОЛЛ	0,34±0,15*	0,36±0,18*	0,38±0,22	0,46±0,28*	0,27±0,11*

Представлены данные по оптической плотности, полученные в МТТ-тесте, в виде среднего ± стандартное отклонение. * Достоверное снижение по отношению к контрольной группе (10 здоровых доноров, OD=0,65±0,25).

Садыкова Н. В., Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Королева А. А., Петровский Д. Ю., Сампиев М. С., Голобоков А. В.

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКИЕ ОССИФИКАТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гетеротопическая оссификация — процесс формирования костной ткани (остеогенез) в не типичных местах — в мягких тканях, в норме не имеющих остеогенных свойств. Причины неизвестны. Источником образования гетеротопических оссификатов могут является соединительнотканые элементы суставов (связки, капсула и короткие мышцы), мелкие костные фрагменты образующиеся в момент травмы. Основным предрасполагающим условием развития оссификатов являются гематомы. Формирование гетеротопических оссификатов у пациентов, страдающих гемофилией, наиболее часто являются следствием рецидивирующих кровоизлияний в суставы и межмышечных гематом.

Цель работы. Оценить результаты хирургического лечение гетеротопических оссификатов у пациентов с гемофилией.

Материалы и методы. Пациент Ж., 32 лет. Жалобы на боль и выраженное ограничение движений в правом тазобедренном суставе. Страдает тяжелой формой гемофилии А, осложненной наличием ингибитора. Частые рецидивы кровоизлияний практически во все крупные суставы, гематомы мягких тканей различной локализации. На фоне физической нагрузки у пациент развилась забрюшинная гематома справа, проводилось консервативное лечение препаратом эптакон альфа активированный. Спусти некоторое время появились ограничения движений в правом тазобедренном суставе. Постепенно ограничения движений нарастали. Пациент передвигается самостоятельно, сильно хромя на правую ногу. Выраженное ограничение движений и боль в правом тазобедренном суставе. При рентгенологическом обследовании выявлены массивные костные оссификаты по переднелатеральной

поверхности тазобедренного сустава. На фоне заместительной гемостатической терапии препаратом эптакон альфа активированный было выполнено оперативное вмешательство в объеме частичной резекции оссификата в области правого тазобедренного сустава. Пациент Ш., 18 лет. Жалобы при поступлении: боль и ограничение движений в правом тазобедренном суставе, укорочение правой ноги на 5 см (за счет перекоса таза). Страдает тяжелой формой гемофилии В. Ухудшение состояния отметил летом 2023 г., когда образовалась гематома по в в/3 бедра, после регресса гематомы на фоне гемостатической терапии отметил изменение походки, выраженную хромоту в правой ноге, чувство дискомфорта в области левого тазобедренного сустава. При рентгенографии правого тазобедренного сустава. В проекции мягких тканей кнутри от малого вертела визуализируется тень неоднородной костной плотности, неправильной вытянутой формы, с четкими, ровными конурами. На фоне заместительной гемостатической терапии препаратом фактора IX, было выполнено оперативное вмешательство в объеме тотальной резекции оссификата.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного оперативного лечения в обоих представленных случаях было достигнуто увеличение объема движений в суставе. Движения в суставе безболезненные. На фоне проводимых занятия ЛФК восстановление нормальной походки.

Заключение. Частые рецидивирующие кровоизлияния у пациентов с гемофилией способствуют развитию ГО. Основным способом профилактики такого осложнения как ГО, у пациентов с гемофилией, является проведение своевременно адекватной заместительной гемостатической терапии.

Сайдуллаева И. С., Дроков М. Ю., Туполева Т. А., Тихомиров Д. С., Солдатова Т. А., Демин М. В., Довыденко М. В., Михальцова Е. Д., Попова Н. Н., Конова З. В., Караваяева О. С., Масликова У. В., Омарова Ф. А., Кольгаева Э. И., Карасева Л. А., Миронова Д. А., Дубняк Д. С., Королева О. М., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Покровская О. С., Паровичникова Е. Н.

ВЛИЯНИЕ ВГЧ-6А/В-ИНФЕКЦИИ НА РАЗВИТИЕ ОСТРОЙ РТПХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Наряду с ежегодным увеличением количества выполняемых трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), увеличивается и частота посттрансплантационных осложнений. Успешное и устойчивое восстановление CD4⁺ Т-клеток ассоциируется с повышением выживаемости после алло-ТГСК. Однако оппортунистические инфекции, в том числе ВГЧ-6А/В-инфекция, могут негативно влиять на время и степень восстановления иммунитета. В раннем периоде после алло-ТГСК, когда происходит реактивация ВГЧ-6А/В, большинство реагирующих Т-клеток будут периферическими пролиферирующими Т-клетками. Это может привести не только к специфическим иммунным реакциям, но и из-за провоспалительной среды также к прямой или косвенной пролиферации и активации аллореактивных клонов Т-клеток.

Цель работы. Изучить влияние ВГЧ-6А/В-инфекции на развитие острой РТПХ.

Материалы и методы. В исследование было включено 313 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК в период с января 2019 года по август 2022 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

Результаты и обсуждение. Полученные данные показали, что наличие репликации ВГЧ-6А/В на сроке до +30 дня и с +30 по +90 дни ассоциировано с развитием острой РТПХ ($p<0,045$ и $p<0,001$ соответственно) (рис. 1).

Заключение. Все исследования подтверждают связь между острой РТПХ и реактивацией ВГЧ-6А/В, однако не дают однозначный ответ об их временной взаимосвязи. Изучение роли специфических иммунных реакций, связанных с ВГЧ-6А/В, после алло-ТГСК может предоставить больше информации о связи РТПХ с реактивацией вируса.

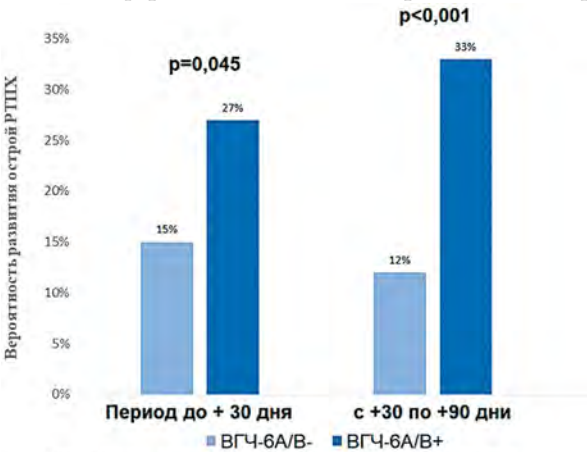


Рис. 1. Влияние ВГЧ-6А/В-инфекции на развитие острой РТПХ

Саломашкина В. В.¹, Пшеничникова О. С.¹, Перица Ф. Г.², Сурина В. Л.¹

СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ГЕМОФИЛИИ А, ВЫЗВАННОЙ ВСТАВКОЙ МОБИЛЬНОГО ЭЛЕМЕНТА В ЭКЗОН 14 ГЕНА F8

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, ²ОДКБ № 1, Екатеринбург

Введение. Патогенные варианты, вызывающие гемофилию А (ГА), в основном представляют собой уникальные события *de novo*, чаще всего это однонуклеотидные замены. Случаи крупных инсерций при ГА редки, а случаев вставки мобильных элементов до сих пор не было описано.

Цель работы. Подробная характеристика мобильного элемента, встроившегося в кодирующую область гена F8.

Материалы и методы. ДНК выделяли из цельной крови стандартным фенол-хлороформным методом. Проверка распространённых инверсий inv22 и inv1 проводилась с использованием ранее описанных праймеров (Bagnall et al., 2006; Bagnall et al., 2002). Секвенирование по Сэнгеру всех функционально важных участков гена F8 проводили с использованием праймеров, разработанных ранее в нашей лаборатории (Salomashkina et al., 2022).

Результаты и обсуждение. Пациент с тяжелой формой ГА (FVIII:C<1%, отсутствие ингибиторов в анамнезе) был направлен в наш центр для генетической консультации. В ход поиска мутации у него не было обнаружено инверсий, однонуклеотидных вариантов или делеций, однако было замечено устойчивое отсутствие амплификации фрагмента 14-го экзона между позициями с.2940 и с.3183. После изменения условий амплификации с учетом возможной вставки ГЦ-богатого фрагмента и при использовании ПЦР-системы для длинных фрагментов был амплифицирован экзон 14 гена F8 целиком. Полученный фрагмент был примерно на 1500 п.н. длиннее, чем ожидалось. После секвенирования по Сэнгеру мы идентифицировали вставку человеческого ретротранспозона SINE-VNTR-Alu (SVA) семейства

Е между нуклеотидами с.3117 и с.3118, фланкированную дупликацией целевой последовательности длиной 15 п.н. (нуклеотиды с.3103–3117). Точную длину вставленного мобильного элемента невозможно определить из-за сложной повторяющейся структуры SVA и длинного поли-А-хвоста, которые препятствуют секвенированию. Мобильные элементы ДНК распространены по всему геному человека и обычно их называют «мусорной» ДНК. В тех случаях, когда они встраиваются в кодирующие области, они приводят к большим делециям, сдвигу рамки считывания, преждевременной термации трансляции или aberrantному сплайсингу (см. синдром Барде — Бидля, синдром Линча, нейрофиброматоз типа 1 и т. д.). Есть сообщение о вставке SVA_F в экзон гена F9, вызвавшей гемофилию В, однако до сих пор не было сообщений о подобных событиях для гена F8. В нашем случае SVA_E был вставлен в антисмысловую ориентацию — характерный хвост — поли-Т-тракт, расположенный за позицией с.3117, содержит как минимум 54 последовательных тимина. Вставка вырожденного мобильного элемента такой длины неизбежно должна приводить к тяжелой форме ГА, что соответствует клинической картине пациента. Ни один из известных SVA элементов в геноме человека не был полностью идентичен описываемой нами вставке, однако в двух SVA, расположенных на хромосомах 12 и 22, гомологичные фрагменты отличались от нее на один нуклеотид. Таким образом, мы не можем точно установить, из какой части генома происходит мобильный элемент, вставившийся в экзон 14 гена F8.

Заключение. Впервые обнаружена и подробно охарактеризована инсерция мобильного элемента SVA в кодирующую последовательность гена F8, приводящая к тяжелой форме гемофилии А.

Самойлова Е. В., Миронова Т. П., Давыдкин И. Л., Наумова К. В., Степанова Т. Ю., Кривова С. П.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНОТИПОВ Lys198Asn EDN1 rs5370 И УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Введение. Эндотелин-1 (ЭТ-1) — мощный сосудосуживающий пептид, продуцируемый эндотелиальными клетками. Следствием его повышенной продукции может стать развитие окислительного стресса и воспалительного процесса в сосудистой стенке с последующим развитием эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция и сосудистый окислительный стресс — предикторы прогрессирования атеросклероза и связаны с повышением частоты сердечно-сосудистых событий. В связи с вышесказанным становится актуальным изучение генетической предрасположенности к увеличению сывороточного ЭТ-1. Известно о нескольких единичных нуклеотидных полиморфизмах гена ЭТ-1, но только два из них считаются наиболее тесно связанным с патофизиологией сердечно-сосудистых заболеваний — rs5370 и rs10478694. rs5370 содержит замену (G/T) и (Lys/Asn) в кодоне 198 экзона 5 ЭТ-1. Генотип GG — дикий тип, TT — мутантный тип и GT — гетерозигота.

Цель работы. Оценить влияние генотипов Lys198Asn EDN1 rs5370 на уровень сывороточного ЭТ-1 у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой (ММ) до начала противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 42 пациента с ММ IIA стадии по Durie-Salmon в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) 1 степени, образовавшие исследуемую группу и 44 пациента с АГ 1 степени, вошедших в контрольную группу, сопоставимых по полу и возрасту. Проводилась оценка содержания сывороточного ЭТ-1 и однонуклеотидного полиморфизма Lys198Asn EDN1 rs5370 на основании данных метода ИФА и ПЦР. Исследования проводили с помощью лабораторного набора «CEA482Hu, Cloud-Clone Corp.» (США) и «SNP-Экспресс-Кардиогенетика» (Россия), соответственно.

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. У всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение. При анализе концентрации сывороточного ЭТ-1 в сравниваемых группах, были установлены существенные различия ($p<0,001$). В основной группе концентрация ЭТ-1 составила $305,86 \pm 90,21$ пг/мл [95%; 276,03 — 329,68], в то время как в контрольной группе данный параметр составил $227,21 \pm 87,85$ пг/мл [95%; 200,81 — 253,51], что значительно ближе к референсным значениям (8,5–45,1 пг/мл). В результате анализа генотипов исследуемых групп на наличие полиморфизма в гене ЭТ-1 (Lys198Asn EDN1 rs5370) были выявлены статистически значимые различия ($p=0,040$). В исследуемой группе распределение генотипов было следующим: дикий тип составил 14,29%, мутантный тип—28,57%, гетерозигота — 57,14%. В то время как в контрольной группе оно выглядело иначе: 38,64%, 25,00% и 36,36%, соответственно. При анализе зависимости

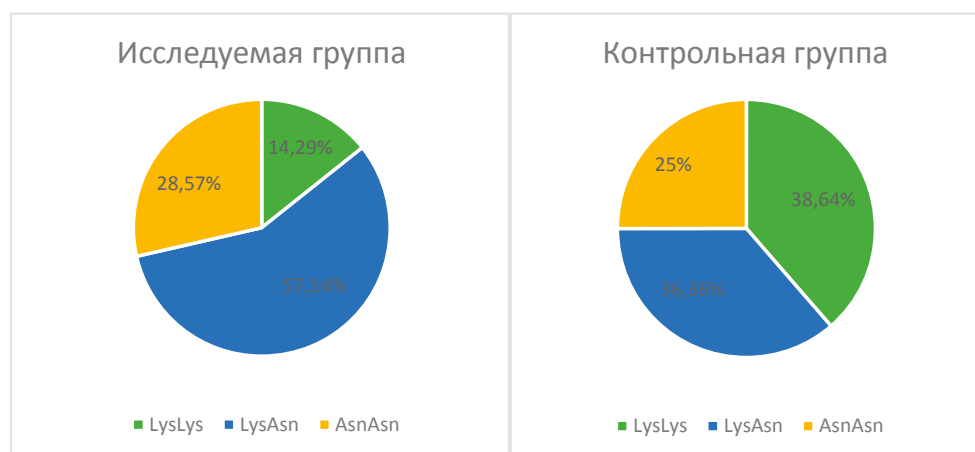


Рис. Концентрация ЭТ-1 в зависимости от генотипа Lys198Asn EDN1 rs5370.

сывороточной концентрации ЭТ-1 от генотипа Lys198Asn EDN1 rs5370 были выявлены статистически значимые различия ($p=0,00018$). Дикому типу соответствовала концентрация ЭТ-1 $204,77 \pm 91,05$ пг/мл [95%; 162,15 — 247,39], мутантному типу — $320,94 \pm 83,84$ пг/мл [95%; 277,33 — 356,54] и гетерозиготе — $261,02 \pm 90,73$ [95%; 234,13 — 290,92].

Заключение. У больных ММ наблюдается более высокая концентрация сывороточного ЭТ-1 при сравнении с пациентами без ММ, что соответствует превалированию мутантного и гетерозиготного типа Lys198Asn EDN1 rs5370.

Таблица 1. Концентрации сывороточного ЭТ-1

Категория	Исследуемая группа, n=42	Контрольная группа, n=44	p
ЭТ-1, пг/мл			
M ± SD	305,86 ± 90,21	227,21 ± 87,85	<0,001*
95% ДИ	276,03–329,68	200,81–253,51	

Примечание. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), p — значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, ЭТ-1 — эндотелин-1.
* — различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

Таблица 2. Распределение генотипов Lys198Asn EDN1 rs5370 в исследуемых группах

Показатель	Категории	Наличие ММ		p
		Контрольная группа, n=44	Исследуемая группа, n=42	
Lys198Asn EDN1 rs5370	LysLys	17 (38,64)	6 (14,29)	0,040*
	LysAsn	16 (36,36)	24 (57,14)	
	AsnAsn	11 (25,00)	12 (28,57)	

* — различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

Таблица 3. Концентрация ЭТ-1 в зависимости от генотипа Lys198Asn EDN1 rs5370

Показатель	Категории	Эндотелин-1 (пг/мл)		p
		M ± SD	95% ДИ	
Lys198Asn EDN1 rs5370	LysLys	204,77 ± 91,05	162,15–247,39	0,00018* pAsnAsn — LysAsn=0,027000 pAsnAsn — LysLys=0,001000
	LysAsn	261,02 ± 90,73	234,13–290,92	
	AsnAsn	320,94 ± 83,84	277,33–356,54	

* — различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

Санникова С. С., Савинова М. Т., Дресвянникова Э. Э.

ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА: ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНО-РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ОМЛ КОМБИНАЦИЕЙ ВЕНЕТОКЛАКСА С ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИМИ АГЕНТАМИ

ГАУЗ ГКБ 16

Введение. Прогноз рефрактерно-рецидивирующих формы ОМЛ является наиболее неблагоприятным, и лечение представляет сложную задачу, предпочтительной опцией терапией является проведение высокодозных режимов химиотерапии и дальнейшее проведение алло-ТГСК. Однако не для каждого пациента возможно проведение агрессивных схем химиотерапии, учитывая возраст и коморбидный статус пациента. Проведенные исследования (VIALE-C, VIALE-A и другие) показали возможность применения комбинации Венетоклакса — ингибитора BCL-2 с ГМА/НДЦ не только у пожилых/коморбидных пациентов с впервые выявленным ОМЛ, но и со вторичным ОМЛ и неблагоприятным цитогенетическим риском. Данные заключения говорят о возможности применения опции терапии — сочетание Венетоклакса с ГМА и НДЦ, для пациентов с рефрактерно-рецидивирующими формами ОМЛ при невозможности проведения высокодозных режимов химиотерапии, и имеют подтверждение в нескольких проведенных исследованиях.

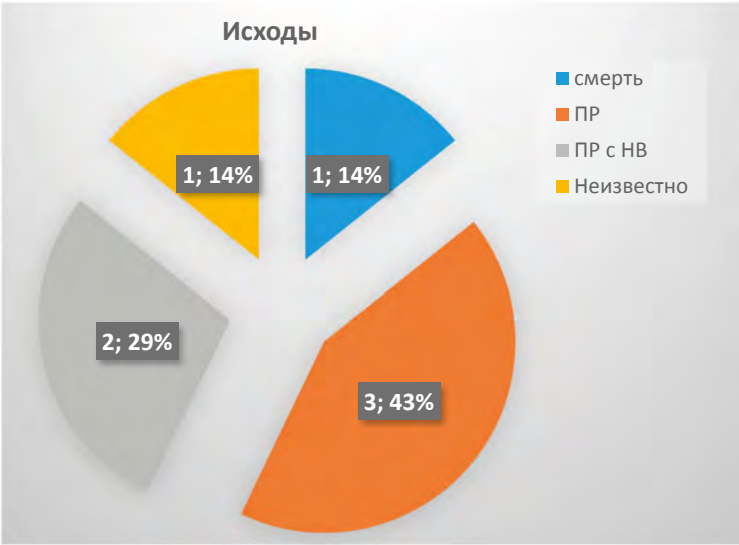


Рис. 1. Пациент ОМЛ из МДС РАИБ (67 лет) моносомия 7, ранний рецидив, смерть; 1 пациент ОМЛ из МДС РАИБ (78 лет) рефрактерность, проведена индукция 28 дней), 1 пациент очень ранний рецидив ОМЛ М5 вариант (72 г.) проведен курс индукции 21 день, 1 пациент поздний рецидив ОМЛ М1 вариант, получает терапию с 05.2023 г. (69 лет), рецидив 2 от 24.10.23 г. на МДЦВен 2 пациента ОМЛ, Ранний рецидив после алло-ТГСК (65 лет), 1 пациент поздний рецидив ОМЛ, Комплексный кариотип, единственный кандидат на алло-ТГСК (20 лет).

Цель работы. Ретроспективный анализ эффективности и переносимости комбинированной терапии гипометилирующим агентом и венетоклаксом у рефрактерно-рецидивирующих пациентов с ОМЛ.

Материалы и методы. Проведена схема терапии комбинации Венетоклакса с ГМА, наблюдение и ретроспективный анализ 7 пациентов с рефрактерно-рецидивирующими формами ОМЛ. Основная доля пациентов составляла от 60 до 70 лет — 42,9% (3 пациента), младше 60 лет и от 70 до 80 лет — равная доля 28,55% (по 2 пациента). Варианты ОМЛ у данной группы пациентов представлены следующими формами — ОМЛ, трансформированный из МДС — 28,6% (2 пациента), ОМЛ, рецидив ранний — 14,3% (1 пациент); ранний рецидив ОМЛ, после проведенной алло-ТГСК — 28,6% (2 пациента); ОМЛ, поздний рецидив — 28,6% (2 пациента). Цитогенетические и молекулярные поломки, выявленные у пациентов — 100% пациентов FLT-3 негативные, кариотип 47 XY, del(20)(q12) — 14,3%, моносомия 7 — 14,3%, комплексный кариотип — 14,3%, нормальный кариотип — 28,6%, нет данных — 28,6%.

Результаты и обсуждение. Полная ремиссия — 42,9% (3 пациента), у данных пациентов после достижения ремиссии трансфузионная независимость; полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением — 28,6% (2 пациента): 1 пациент нуждается в заместительной трансфузионной терапии после 2 курсов, 1 пациент — приживление донорского трансплантата; нет данных — 14,3%

Таблица 1

Возраст	Количество
Менее 60 лет	2
От 60 до 70	3
От 70 до 80 лет	2

Таблица 2

Цитогенетическое и молекулярное исследование	Количество
Кариотип 47, XY, del(20)(q12)	1
моносомия 7	1
Нет данных	2
Комплексный кариотип	1
Нормальный кариотип	2
FLT 3+	0
Вариант ОМЛ	Количество
ОМЛ/МДС	2
ОМЛ	4
Ранний рецидив ОМЛ	1
Поздний рецидив ОМЛ	2
Ранний рецидив ОМЛ после алло-ТГСК	2
Ранний рецидив ОМЛ/МДС	1
Рефрактерный ОМЛ/МДС	1

(1 пациент); ремиссия не достигнута в 14,3% у пациента со вторичным ОМЛ, трансформированным из МДС, ранний рецидив, моносомия 7. Дальнейшее наблюдение проведено у двух пациентов — 28,6%. У одного из них, ремиссия сохранялась в течение 6 месяцев, затем пациент госпитализирован для проведения алло-ТГСК. У другого пациента, ремиссия сохранялась в течение 5 месяцев, далее диагностирован рецидив заболевания.

Санникова С. С., Савинова М. Т., Дресвянникова Э. Э.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. НАБЛЮДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С МЕТАХРОННОЙ ОПУХОЛЬЮ

ГКБ № 16

Введение. На сегодняшний день актуальным остается вопрос о возникновении и причинно-следственных связях первично-множественных опухолей. Большой интерес вызывают редкие сочетания опухолей кроветворной и лимфатической системы. В данной статье будет представлен клинический случай редкого сочетания поражения миелоидной и лимфоидной линии гемопоэза — метакронной опухоли — хронического миелопролиферативного заболевания, истинной полицитемии (ХМПЗ.ИП) и лимфомы из клеток маргинальной зоны. В амбулаторном отделении Гематологического научного центра Минздрава России в период с 1996 по 2013 г. под наблюдением находились всего 20 больных с синхронными и метакронными опухолями. Есть данные о ретроспективном исследовании 46 пациентов с ХЛЛ/МПЛ, направленных в 15 итальянских центров GIMEMA. Иностранные источники, за последние двадцать лет, описывают несколько подобных клинических случаев, выдвигая различные теории причинного сочетания данных нозологий и определения тактики ведения данных пациентов.

Цель работы. В настоящее время нет руководств по лечению этой группы пациентов, стратегии лечения должны быть индивидуализированы для обеспечения максимального результата / симптоматического улучшения. Подбор оптимальной терапии у пациента с метакронной опухолью.

Материалы и методы. Клинический случай. Наблюдение и лечение 1 пациентки с метакронной опухолью. Проведены миелограмма, FISH исследование, трепанобиопсия. Подобрана терапия.

Результаты и обсуждение. Диагноз ИП с 1993 года. Терапия: Гидреа. Рост селезенки. С 09.2021 г. интерфероны, плохая переносимость, нет эффекта. С 05.22г лейкоцитоз, рост селезенки, в ОАК:

Заключение. Применение опции терапии ГМА + Венетоклакс многообещающая опция для подготовки пациентов с рефрактерно-рецидивирующими формами ОМЛ к аллогенной трансплантации, которым невозможно провести высокодозные режимы химиотерапии. Курс ГМА+Венетоклакс требует меньшего объема сопроводительной терапии, меньшее количество осложнений, что делает терапию доступнее. Однако повторные ремиссии недолговременные.

Бласты 19%. КМ 06.2022 г: Бласты 2%, Атипичные волосатые клетки 13,5%. ИФТ 06.2022 г: соответствует ВКЛ. Мутация *BRAF* V600E не обнаружена, трепанобиопсия: ВКЛ-подобное заболевание, *BRAF* негатив. Постполицитемический миелофиброз, резистентный к проводимой терапии. Jak2 +. Группа промежуточного риска-1 по DIPSS. Нет мутаций 4 экзона гена *IDH1*;2; *SRSF2*;12 экзона *ASXL1*; *EZH2*. Монотерапия Бендамустин 1 курс, Кладрибин 1–7 день с 08.22 г. Достижение частичной ремиссии, снижение уровня ВКЛ-подобных клеток до 5%. С 10.22 г. терапия Руксолитинибом, значительное улучшение самочувствия: меньше одышка, слабость, уменьшение живота в объеме. Трепан (06.23 г. НМИЦ): Метакронная миелоидная и лимфоидная неоплазия (лимфома из клеток маргинальной зоны, селезеночная форма?) 07.2023 г. — Лейкоцитоз. В ПКМ атипичные лимфоциты 45%. ИФТ от 07.23 г.: В-клеточ. лимфома (МКЛ?). При отсутствии делеции 11;14 диагноз лимфома маргинальной зоны, вариант CD5+.

Заключение. Исключительность данного случая заключается в сочетании у одной пациентки ХМПЗ и установления через 29 лет на фоне терапии ХМПЗ лимфопрлиферативного заболевания (лимфомы из клеток маргинальной зоны). Выявление специфических генетических поломок, динамический контроль за состоянием пациента, лабораторными и инструментальными показателями, дает возможность выбрать наиболее подходящую тактику ведения пациентов с метакронными опухолями. Терапия подбирается в зависимости от активности того или другого онкологического заболевания, для лечения ХМПЗ — постоянный прием ингибитора JAK2, при повышении активности лимфопрлиферативного процесса — курсы химиоиммунотерапии.

Таблица 1. Динамика анализов

	1993 г.	05.2020	06.2021	10.2021	14.06.22	09.2022	03.11.22	02.2023	04.2023	05.2023	07.07.2023	28.07.2023
(RBC) Эритроциты, $10^{12}/л$	5,7	4,1	4,73	4,49	4,17	3,08	4,28	4,8	4,6	4,39	3,69	3,69
(HGB) Гемоглобин, г/л	161	92	113	115	97	88	114	122	119	119	101	109
(HCT) Гематокрит, %	49	38	41,8	41,6	33,8	30	36,4	40	39	38,2		
(PLT) Тромбоциты, $10^9/л$	570	357	267	235	194	216	256	108	104	165	108	48
(WBC) Лейкоциты, $10^9/л$	11,5	35	23,44	19,51	53,7	16,8	4,0	4,38	8,95	8,89	63,3	12,1
Атипичные волосатые клетки, %	-	-	-	0	68%	0	0	-	-	-	66	10
(LDH) ЛДГ (лактатдегидрогеназа), Ед/л	-	645	754		771	1584	453	253			973	
Терапия на момент исследования:	Начало терапии Гидреа	гидреа		ИФН	гидреа	кладрибин	Начало терапии руксолитинибом	Руксолитиниб 15 мг 2 р	Руксолитиниб 15 мг 2 р	Руксолитиниб 15 мг 2 раза	Курс ритуксимаб/Бендамустин	После курса Руксолитиниб 5 мг 2 р

Таблица 2. Динамика размеров селезенки

1993	2001	05.07.2021	09.2021	10.06.2022	03.08.2022	28.11.2022	18.07.2023
УЗИ	УЗИ	УЗИ	УЗИ	УЗИ	УЗИ	УЗИ	УЗИ
150×6 мм, добавочная доля	275×92 мм	332×161×78 мм	189×106×20 мм	207×170×250 мм, объем 300 кв.м.	311×174×226 мм, площадь около 350 кв. см. В верхнем полюсе — шаровидное образование 32×29 мм	310×127мм, площадь 95 кв.см. Участки инфаркта селезенки	Селезенка 296 на 128 мм, селезеночная вена 10 мм
						Печень правая доля 171 мм, левая доля 67 мм.	
Терапия	Терапия	Терапия	Терапия	Терапия	Терапия	Терапия	Терапия
Гидроксикарбамид	Гидроксикарбамид	Гидроксикарбамид	Интерфероны	Гидроксикарбамид	Бендамустин Кладрибин	Руксолитиниб	Курс ПХТ RB: Ритуксимаб и Бендамустин

Таблица 3

Бласты	миелоциты	метомиел	п/я	с/я	Пронормоц	Эрит. эл.	лф	ПК	плазмобл	эоз	мон	Атип. лф (ВК)
Трепанобиопсия КМ от 1993 г.: Межбалочные пространства заняты кроветворным мозгом. Фиброзная ткань не развита. Миелоидный и эритроидный ростки выраженные.												
Миелограмма 2001: Высококлеточный костный мозг. Много голядерных клеток.												
1	14	3,5	30,5	16	2	30,5						
Обнаружена мутация V617F в 14 экзоне от 03.03.2021 г.												
Миелограмма 7.06.22: Гиперклеточный КМ. МНО отриц.												
2	5,5	22,5	9,5	23		14	5	2	13,5			
Мутация BRAF V600E не обнаружена от 06.2022 г.												
Трепанобиопсия КМ от 19.07.2022 г.: Гистологические признаки ХМПЗ, очаговый тип поражения В-клеточной лимфомы, иммунофенотип более соответствует волосатоклеточному лейкозу.												
ИФТ костного мозга от 01.11.2022 г.: лимфоцитарный гейт-CD 22+CD19+CD10 составляет 5.59%, в наибольшей степени соответствует ВКЛ с клональностью по лямбда-цепи												
Миелограмма 31.10.2022:												
1	6,5	10	12	23,5		32			6	3	5,5	
Трепанобиопсия КМ от 09.06.23 г.: При гистохимическом исследовании по Gомогі степень фиброза стромы МФ1, с мелкими фокусами МФ2 (менее 30%). В исследованном материале данных в пользу лимфомного поражения костного мозга, субстрата острого лейкоза не обнаружено. Истинная полицитемия в процессе длительной терапии без достоверных признаков трансформации в пост-ИП миелофиброз.												
Пересмотр трепанобиоптата от 19.07.2022 в 2023 г.: С учетом ИГХ метакронная миелоидная и лимфоидная неоплазия (лимфома из клеток маргинальной зоны, селезеночная форма?)												
Миелограмма от 4.07.2023: Гиперклеточный костный мозг. Атипичные лимфоциты с широкой цитоплазмой.												
3	2	4	5,5	18		15	4		1		3,5	45
ИФТ костного мозга от 10.07.23 г.: Полигон лимфоцитов составляет 68,48%. В нем преобладают клетки с ИФ: CD45+CD19+CD5+CD23+CD22+CD20+CD10-IgM+CD43-/+ , что соответствует мантийноклеточной лимфоме с клональностью по лямбда цепи. Для диф. диагностики с В-ХЛЛ, рекомендуется определение уровня циклина D1.												
ИФТ костного мозга от 21.07.23 г.: Полигон лимфоцитов составляет 91,4%. В нем преобладают клетки с ИФ: CD45+CD19+CD5+CD23-CD22+CD20h+CD10-IgM+IgD+LAIR-1+CD81+CD79b+Lambdа+CD81+CD103-CD11c-CD25-, что может соответствовать зрелой CD5-позитивной В-клеточной лимфоме (мантийноклеточной лимфоме?). При отсутствии делеции 11;14 диагност лимфома маргинальной зоны, вариант CD5+												
Цитогенетическое исследование не получено от 10.07.23 г.												

Сараева Н. О., Зарубин М. В.

ОПЫТ СОЗДАНИЯ ИРКУТСКОГО СЕГМЕНТА ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА

Иркутская областная клиническая больница

Введение. С марта 2016 года в гематологическом отделении Иркутской областной клинической больницы впервые в Восточной Сибири начали проводить аутотрансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при множественной миеломе, а с 2021 года — аллогенную трансплантацию ГСК при острых лейкозах. В настоящее время проведено более 100 аутологических и 7 аллогенных трансплантаций. Гематологи Иркутской областной клинической больницы тесно сотрудничают с Иркутской областной станцией переливания крови. Именно работа гематологов в направлении трансплантации костного мозга явилась одним из побудительных мотивов для организации масштабного рекрутинга доноров костного мозга из числа доноров крови Иркутской области.

Цель работы. представить опыт создания регионального сегмента Федерального регистра доноров костного мозга.

Материалы и методы. Данные Иркутского сегмента Федерального регистра доноров костного мозга с 2016 по 2023 год.

Результаты и обсуждение. Иркутские трансфузиологи с 2016 года сотрудничают с ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» по научной программе изучения геномов народов России. За период работы было открыто 27 новых аллелей генов, ранее не зарегистрированных комитетом Всемирной организации здравоохранения. В 2019 году сотрудничество с кировскими коллегами было расширено и принято решение о том, что каждый донор, совершивший более одной donации, может вступить в регистр доноров костного мозга. Подключившись к Федеральному

регистру доноров костного мозга (Федеральный регистр), сотрудники Иркутской областной станцией переливания крови провели комплекс мероприятий по пропаганде донорства костного мозга среди доноров крови на предприятиях, в организациях и учебных заведениях, а также в учреждениях службы крови Иркутской области; была разработана методика привлечения доноров в Федеральный регистр. Вступление доноров в Федеральный регистр организовано на постоянной основе во всех подразделениях службы крови Иркутской области. Иркутский сегмент Федерального регистра доноров костного мозга на сегодня насчитывает более 15,5 тыс. доноров. С 2017 года медицинскими организациями Российской Федерации, Республики Казахстан, Великобритании было направлено более 100 запросов на обследование иркутских доноров, а 26 доноров Иркутского сегмента Федерального регистра выполнили donацию ГСК и спасли жизни незнакомых им людей в клиниках Москвы, Санкт-Петербурга, Кирова, Екатеринбургa и Астаны, куда клетки транспортировались после заготовки. В Федеральном регистре представлены центры рекрутинга доноров, типизирующие лаборатории, центры заготовки ГСК и центры трансплантации. Объединение их в Федеральном регистре способствует повышению эффективности взаимодействия всех участников этого процесса между собой и обеспечивает доступ к необходимой информации.

Закключение. Тесное взаимодействие гематологической и трансфузиологической службы в Иркутской области позволяет сделать максимально доступными высокотехнологичные методы лечения, включая трансплантацию костного мозга для жителей Иркутской области.

Сафуанова Г. Щ.¹, Рябчикова Н. Р.¹, Сафуанова Д. Р.², Латыпова А. А.³

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Уфа, ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва.,

³ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им Г.Г. Куватова» Минздрава России», г. Уфа

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — частое миелопролиферативное заболевание. В странах Азии ХМЛ встречается реже, чем Европе и Северной Америке. По 6 регионам России (С.М. Куликов и соавт. 2014), заболеваемость составила 0,7–0,8 случая на 100 000 населения. В настоящее время раскрыты многие вопросы патогенеза и терапии ХМЛ, рассматривается вопрос об их излечении. Однако изучение резистентности и прогрессии заболевания остается актуальной задачей для оценки прогноза и персонализации лечения больных.

Цель работы. Проанализировать эпидемиологические показатели и мутации в гене *BCR::ABL*, ассоциированные с прогрессией заболевания.

Материалы и методы. Эпидемиологические исследования в РБ проводили стандартными описательно-оценочными методами. Анализ генетического статуса, у 111 больных ХМЛ (в хроническую фазу (ХФ) (91,02%), в фазу акселерации (ФА) и бластного криза (БК) (8,98%)) проводили с помощью стандартного цитогенетического

исследования и/или FISH, методом ПЦР в режиме реального времени, методом секвенирования кДНК гена *BCR::ABL* типа p210. Все пациенты получали иматиниб (ИМ) в дозах, соответствующих клиническим рекомендациям.

Результаты и обсуждение. Зарегистрированная заболеваемость ХМЛ в РБ в 2020 г. составляла 0,80 и за последние 20 лет выросла практически в 2 раза ($p < 0,05$). Двадцатилетний анализ распространенности ХМЛ по РБ указывает на значимое увеличение этого показателя (в 5 раз) с 2008 г., а именно, с момента внедрения таргетного лечения ИТК и выявления Ph хромосомы. Показатель смертности ХМЛ по годам колебался от 0,17 до 0,39 на 100 000 населения, однако среднелетний показатель смертности достоверно не менялся ($p > 0,05$). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между уровнем экспрессии *BCR-ABL* и процентным содержанием Ph-позитивных клеток составил 0,8 ($p < 0,0001$). Изучение профиля мутаций киназного домена в гене *BCR::ABL* в нашем исследовании показало, что у 32% пациентов, резистентных к терапии ИТК встречались 4 миссенс-мутации: *T315I*, *M351T*, *M244V* и *H596R*, из них две *T315I* и *M351T* в виде

компаунд-мутации. Сравнительный анализ различных мутаций в киназном домене и уровня *BCR::ABL* показал, что наиболее высокий средний уровень экспрессии химерного гена регистрировался при наличии компаунд-мутации (*T315I+M351T*), а также мутации *M351T* (медиана экспрессии *BCR::ABL* 442% и 95% соответственно). Так, в 100% случаев при БК и в ФА выявлялись неблагоприятные мутации: *T315I* в монорежиме или в сочетании с *M351T*. В ХФ мутации встречались только у 17% больных и только в виде мономутаций, а мутация *T315I* не была обнаружена.

Заключение. Таким образом, заболеваемость ХМЛ в РБ соответствует показателям по России. С момента внедрения специфической диагностики и ИТК достоверно вырос показатель заболеваемости и распространенности. Относительно стабильные показатели смертности указывают на существование группы пациентов резистентных к терапии ИМ. Анализ данных 32% резистентных к лечению пациентов ХМЛ показал, что у них встречаются 4 наиболее прогностически неблагоприятные миссенс-мутации и компаунд-мутации, что следует учитывать при мониторинге и подборе персонализированного лечения.

Свидельская Г. С.¹, Брускова Е. Н.¹, Игнатова А. А.¹, Полетаев А. В.¹, Серегина Е. А.¹, Жарков П. А.¹, Миндукшев И. В.², Гамбарян С. П.², Пантелеев М. А.¹

ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛЛАГЕН-ИНДУЦИРОВАННОЙ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ МЕТОДОМ МАЛОУГЛОВОГО СВЕТОРАССЕЯНИЯ

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Метод малоуглового светорассеяния (Low angle Scattering, LaSca) позволяет оценить агрегацию и изменение формы тромбоцитов при их активации. Принцип метода: луч лазера падает на кювету с разбавленной до 10000/мкл суспензией тромбоцитов, рассеянный под углами от 0,5 до 12 градусов свет регистрируется фотодетекторами, в результате получают профиль интенсивности рассеянного света, который зависит от угла рассеяния и коррелирует с размером и формой наблюдаемых частиц (Mindukshv et al. ClinChemLabMed, 2012). По сравнению с классической агрегометрией по Борну метод LaSca обладает рядом преимуществ: требует меньшего объема крови, что критически важно для педиатрических пациентов, может использоваться при тромбоцитопении, а также вместо цитратной плазмы используется буфер с физиологической концентрацией ионов кальция.

Цель работы. Апробация метода LaSca для измерения агрегации тромбоцитов у здоровых взрослых, а также пациентов с кровоточивостью при активации тромбоцитов коллагеном.

Материалы и методы. В исследование включены здоровые взрослые добровольцы ($n=18$, 18–40 лет), педиатрические пациенты с геморрагическим синдромом ($n=10$), а также брат и сестра с синдромом Германского — Пудлака (ГП). Исследования агрегации методом LaSca проводились на анализаторе LaSca (Biomedical systems, Санкт-Петербург) при температуре в кювете 23°C и перемешивании 1200 об/мин. Тромбоциты, разбавленные в модифицированном HEPES буфере, активировали 0,4 мг/мл коллагена. Для изучения влияния секретируемого аденозиндифосфата (АДФ) на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов, тромбоциты инкубировали с апиразой (100 ед.акт./мл) или тикагрелором (300 мМ). Оценивали максимальную скорость агрегации V_{max} , амплитуду агрегации $A(1)$, а также лаг-фазу t_{lag} и время свертывания t_{clot} .

Результаты и обсуждение. Параметры агрегации (V_{max} , $A(1)$ и t_{lag}), измеренные методом LaSca умеренно коррелировали с параметрами агрегации по Борну среди здоровых доноров и пациентов с кровоточивостью (коэффициент корреляции Пирсона 0,7–0,8, $p < 0,05$).

В коллаген-индуцированной агрегации, измеряемой LaSca, уже через 30 с после добавления активатора наблюдали активацию тромбоцитов, а образование агрегатов начиналось через 90 с. Ингибирование рецепторов АДФ (апиразой и тикагрелором) привело к снижению $A(1)$ и V_{max} , а также увеличению t_{clot} и t_{lag} , что указывает на чувствительность метода LaSca к секреции АДФ из плотных гранул тромбоцитов при используемом разведении суспензии тромбоцитов 10000/мкл. У пациентов с синдромом ГП (дефицит плотных гранул тромбоцитов) агрегация по Борну с 2 мг/мл коллагена была в референсном диапазоне [58% у мальчика и 67% у девочки, норма 50–80%], в то время как в агрегации, измеренной методом LaSca, были достоверно снижены скорость агрегации V_{max} , удлинены t_{clot} и t_{lag} по сравнению со здоровыми добровольцами (рисунок).

Заключение. Метод LaSca демонстрирует хорошую корреляцию с классической агрегометрией по Борну, работает при физиологической концентрации ионов кальция, использует меньшую концентрацию агониста (коллагена) и обладает улучшенной чувствительностью к дефициту плотных гранул тромбоцитов.

Исследование поддержано грантом РНФ 23-15-00142.

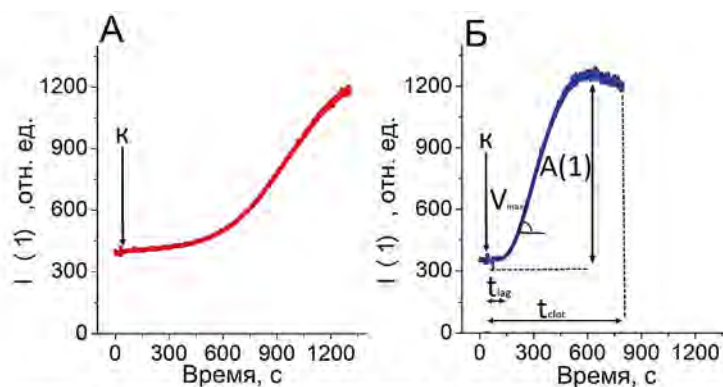


Рис. Оригинальные кривые интенсивности светорассеяния (сглаживание по 10 точкам), полученные методом LASCA, для коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов пациента с синдромом Германского — Пудлака (А) в сравнении со здоровым донором (Б). Характерные кривые для пациентов с синдромом Германского — Пудлака отличаются от характерных кривых здоровых добровольцев: увеличены лаг-фаза t_{lag} и время свертывания t_{clot} , а также снижена скорость агрегации V_{max} . Стрелкой обозначен момент добавления агониста к- коллагена 0,4 мг/мл.

Северина Н. А., Сидорова Ю. В., Бидерман Б. В., Февралева И. С., Лукьянова И. А., Чабаяева Ю. А., Двирнык В. Н., Гальцева И. В., Обухова Т. Н., Сударикив А. Б., Паровичникова Е. Н.

ХАРАКТЕРИСТИКА МУТАЦИЙ В ГЕНЕ RUNX1 У БОЛЬНЫХ ОМЛ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В соответствии с классификацией ELN 2022 мутации в гене *RUNX1* (*RUNX1m*) являются неблагоприятным фактором у больных *de novo* ОМЛ (острым миелоидным лейкозом) с нормальным кариотипом, что не подтверждается данными последних исследований (Quesada AE, 2020; Rungjirajittranon T. 2022). Это может быть связано с ошибками дизайна ранних исследований, где в анализ были включены все пациенты ОМЛ, без учета классификации по ВОЗ/ELN2017, с большим разбросом по возрасту (медиана возраста более 60 лет (18–85 лет)), применением различных протоколов терапии при сравнении групп, а также отсутствием данных о патогенности выявленных вариантов.

Цель работы. Оценить спектр мутаций в *RUNX1*, их патогенность/онкогенность у первичных больных ОМЛ.

Материалы и методы. В анализ включено 137 больных *de novo* ОМЛ с медианой возраста 45 лет (от 18–59 лет), которым проводилась диагностика и/или лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в 2021–2023 гг. Протокол обследования образцов костного мозга включал общее клинико-диагностическое, стандартное цитогенетическое и FISH исследования, иммунофенотипирование, анализ мутаций в генах *FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA*, *FLT3-TKD* (p.D835Y/H), анализ последовательности гена *RUNX1* (2–9 экзоны, NM_001754).

Результаты и обсуждение. Изменение последовательности *RUNX1* выявлено у 25/137 (18%) больных (таблица). У 7/25 (28%) подтвержден соматический/герминальный характер мутации при исследовании буккального эпителия. Для 9 пациентов были доступны образцы периферической крови, среднее значение частоты мутантного аллеля (VAF)

RUNX1 составила 45% (22–78%) как в крови, так и в костном мозге. В 16/25 (64%) случаях варианты оценены как неблагоприятные (патогенные/вероятно патогенные и онкогенные/вероятно онкогенные) по критериям ACMG/ClinGen-CGC-VICC; остальные варианты — 9/25 (36%) классифицированы как VUS (вариант неопределенной значимости) — 2/25 (8%) или доброкачественные — 7/25 (28%). *RUNX1m* имеет обратную корреляцию с мутациями в *NPM1* ($p<0,01$), тенденцию к ассоциации с более старшим возрастом (медиана возраста 50 лет по сравнению с *RUNX1w*, где медиана возраста 42 года ($p=0,07$, *U*-критерий Манна — Уитни)). Не выявлено ассоциации *RUNX1m* с мутациями в других генах (*FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*), нормальным кариотипом (8/16 (50%) vs 67/137 (56%)). Ввиду малого количества пациентов с нормальным кариотипом и разными схемами терапии внутри группы с *RUNX1m* невозможно оценить влияние мутаций на выживаемость и течение заболевания.

Заключение. *RUNX1m* в 64% случаев классифицированы как неблагоприятные, но оценка их ассоциации с прогнозом заболевания затруднена ввиду отсутствия четких критериев, данных функциональных исследований и исключения влияния других неблагоприятных факторов, с которыми часто ассоциированы *RUNX1m* (возраст, *FLT3-ITD*, *ASXL1*, *SRSF2*, *MLL-PTD*). Некоторые мутации (#1, 5, 6, 10, 15) могут быть наследственным или соматическими, что невозможно установить без наличия контрольного материала (буккальный эпителий) ввиду одинаково высоких значений VAF в крови и костном мозге на момент установления диагноза. Редкость и гетерогенность мутаций, отсутствие репрезентативных групп анализа затрудняет оценку влияния *RUNX1* на прогноз заболевания.

Таблица. Оценка мутаций *RUNX1*, ассоциация с кариотипом и мутациями генов при ОМЛ

	Неблагоприятные нарушения	Кариотип	Мутации генов	VAF, % км	VAF, % кровь	Тип мутации	Расчетное значение патогенности и онкогенности (Franklin)*	Онкогенность (OncoKb)**	Наследственные варианты, RUNX1m***
1	c.352-2>GGGGCGGT	NK		72		н/а	Lp/Lo		P
2	p.N109del	AK	FLT3-ITD	41		C	Lp/Lo		
3	p.R107C	AK		63	45	C	P/Lo	Lo	
4	p.K110Q	AK		72		C	Lp/Lo	Lo (p.R110E/N)	
5	p.R201Q	AK		45	43	н/а	P/O	Lo	P
6	p.R201X	NK	FLT3-ITD	45	41	н/а	P/O	O	P
	p.F163Sfs*10			45		н/а	P/O		
7	p.P113T	NK		33	38	C	Lp/Lo		
8	p.R162K	AK		62		н/а	Lp/Lo		
9	p.G165_R166insQP	NK	CEBPA	22		C	P/Lo		
10	p.N260Qfs*2	AK	FLT3-ITD	47		н/а	Lp/Lo		P
11	p.Q268Rfs*44	NK		74	73	н/а	Lp/Lo		
12	p.Q268Rfs*44	AK	FLT3-ITD	78		н/а	Lp/Lo		
13	p.S318Rfs*12	NK		30	30	C	Lp/Lo	O (при EVI1+)	
14	p.T323Pfs*8	NK		45		C	Lp/Lo		
15	p.I366Nfs*234	NK	FLT3-ITD	45		н/а	Lp/Lo		VUS
16	p.Y380Hfs*221	AK	FLT3-ITD	30	30	C	Lp/Lo		
	Полиморфизмы/VUS								
17–21	p.L56S			98	98	Г	B		B
22	p.G64D			50	50	Г	VUS		
23	p.E223G	NK	FLT3-ITD CEBPA	46	41	C	VUS		
24	p.S410S			50		Г	B		
25	p.P395Q	AK	FLT3-TKD	36	40	н/а	B		

км — костный мозг; АК — аномальный кариотип, NK — нормальный кариотип; н/а — не исследован, С — соматический, Г — герминальный; P — патогенный, Lp — вероятно патогенный, B — доброкачественный, Lb — вероятно доброкачественный, VUS — вариант неясного значения. O — онкогенный, Lo — вероятно онкогенный, н/а — не установлен; * — анализ уточнен при помощи <https://franklin.genoox.com/>; ** — <https://www.oncokb.org/>; ***<https://runx1db.runx1-fpd.org/>

Семенова А.А., Налбандян С.А., Галстян Г.М., Фидарова З.Т., Махиня В.А., Латышкевич О.А., Троицкая В. В., Боголюбова А.В., Алешина О.А., Звонков Е.Е., Паровичникова Е.Н.

УСПЕШНАЯ CAR-T-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ ФОРМЫ ЛЕЙКОЗА БЕРКИТТА С ВОВЛЕЧЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Проблема лечения рецидивирующих и рефрактерных форм лимфомы/лейкоза Беркитта остается нерешенной. В этом

случае терапия с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR-T терапия), показавшая свою эффективность

в лечении рефрактерных и рецидивирующих форм других В-клеточных опухолей системы крови, представляет интерес.

Цель. Продемонстрировать эффективность CAR-T-клеточной терапии для лечения рефрактерной формы лейкоза Беркитта с поражением центральной нервной системы (ЦНС).

Материалы и методы. Пациентке 25 лет в августе 2023 г. был установлен диагноз лейкоз Беркитта с поражением желудка, кишечника, брюшины, яичников, шейки матки, левой подвздошно-поясничной мышцы, почек, правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы, мягких тканей головы, угла нижней челюсти, ЦНС. Дебют заболевания на фоне беременности 16 недель, пациентка подписала отказ от прерывания. В связи с невозможностью использования метотрексата на фоне беременности, выбрана была программа R-EPOCH. После 1-го курса была достигнута цитогенетическая ремиссия, отмечалась регрессия очагов в брюшной полости, на шее и лице, в два раза сократился размер образований в малом тазу, после 2-го — образования в малом тазу полностью регрессировали, но санация ликвора не была получена. В связи с этим к 3-му и 4-му курсам R-EPOCH несмотря на беременность были добавлены цитарабин в дозе 1 г/м² 2 р/д на 4 и 5 дни терапии и венетоклакс 400 мг/д. Суммарно было выполнено 21 интратекальное введение цитарабина 30 мг и дексаметазона 4 мг. Через 3 месяца после начала лечения была констатирована прогрессия заболевания в виде появления очаговых образований в головном мозге, максимально 48×14 мм, приводящих к периодически возникающей левосторонней гемиплегии, спутанности сознания, головной боли. Нейролейкемия сохранялась. В связи с прогрессией заболевания и ранее выявленными пороками развития плода (шизэнцефалия, гипоплазия червя мозжечка, вентрикуломегалия) была выполнена оперативная элиминация плода на сроке 31 неделя. Однократно выполнено введение полтазумаба в дозе 140 мг, интратекально выполнено 6 введений цитарабина 50 мг

и дексаметазона 4 мг, 4 введения метотрексата 15 мг. Неврологические нарушения не рецидивировали, опухолевые клетки в ликворе достоверно не определялись, но было отмечено увеличение максимальных размеров очагов в головном мозге до 70×18 мм. Учитывая неэффективность проводимой терапии, было решено провести аутологичную анти-CD19 CAR-T-клеточную терапию. После лимфодеплеции (флударабин 30 мг/м² дни –5...–2 и циклофосфан 750 мг/м² день –2) выполнено введение суммарно 2,5 млн/кг анти-CD19 CAR-T-лимфоцитов, производство которых было осуществлено из продукта афереза, ранее заготовленного на фоне беременности. Предварительно выполнено профилактическое введение тоцилизумаба.

Результаты. За первый месяц наблюдения признаков синдрома выброса цитокинов и нейротоксичности зафиксировано не было. На фоне цитопении была диагностирована новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, проводилась терапия молунпиравиром. При контрольных исследованиях в крови обнаруживались CAR-T-лимфоциты. Также было подтверждено наличие CAR-T-лимфоцитов в спинномозговой жидкости. На 28 день после введения CAR-T-лимфоцитов выполнена оценка объема опухолевого поражения: сохранялась костномозговая ремиссия, максимальные размеры специфического поражения головного мозга уменьшились до 28×11 мм, но сохранялся участок толщиной до 5–6 мм, вероятно, исходящий из мягких мозговых оболочек. Опухолевые клетки в ликворе не определялись.

Заключение. CAR-T-терапия привела к уменьшению опухолевого поражения ЦНС при рефрактерной форме лейкоза Беркитта. Учитывая сохраняющееся поражение головного мозга и его оболочек, выраженное снижение количества циркулирующих CAR-T-лимфоцитов в крови, пациентке планируется продолжение специфической терапии и повторное введение ауто-CAR-T-лимфоцитов, специфичных к антигену CD19.

Семенова А. А., Гальцева И. В., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Алешина О. А., Грибанова Е. О., Галстян Г. М., Давыдова Ю. О., Никифорова К. А., Капранов Н. М., Суримова В. А., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ НЕЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Дифференцировочный синдром (ДС) — это потенциально летальное осложнение терапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) с частотой встречаемости до 27%. На сегодняшний день не обнаружено факторов риска развития ДС за исключением лейкоцитоза в дебюте ОПЛ. Актуальность определения факторов прогноза ДС возросла с применением одновременно двух дифференцирующих препаратов: триоксида мышьяка (АТО) и третиноина (АТРА).

Цель работы. Определить факторы риска, ассоциированные с развитием ДС, у пациентов с ОПЛ на фоне индукционной терапии по протоколу АТО+АТРА.

Материалы и методы. В исследование было включено 39 пациентов с ОПЛ с Мс возраста 40 лет (20–71 г.), М/Ж — 17/22. 29 пациентов (74,4%) были отнесены в группу низкого риска по ELN (ГНР), 10 (25,6%) — в группу высокого риска (ГВР). В дебюте выполнялись цитологическое и молекулярное (мутации *PML-RARA*, *FLT3-ITD*) исследования костного мозга, определение экспрессии бластными клетками 28 антигенов (маркеры ранних предшественников, миелоидной и лимфоидной дифференцировки, молекулы клеточной адгезии, хемокиновые рецепторы, интегрины, селектины), оценивался индекс массы тела (ИМТ). Всем пациентам проводилась терапия АТРА и АТО. Пациентам из ГВР в дебюте выполнялись 1–3 введения идарубицина (12 мг/м²) и дексаметазона (8–10 мг 2 р/д) для профилактики ДС до редукции лейкоцитоза. ДС устанавливался при наличии хотя бы трех из следующих признаков: лихорадка, ОДН, прибавка массы тела ≥5 кг, отеки, гипотензия, острое почечное повреждение, инфильтраты в легких, плевральный или перикардальный выпот.

В случаях ДС назначался дексаметазон в дозе 20 мг 2 р/д, при тяжелом течении ДС курс индукции прерывался.

Результаты и обсуждение. У 87,2% (34/39) достигнута полная ремиссия: у 96,6% (28/29) в ГНР, 60% (6/10) в ГВР. Смерть в индукции зарегистрирована у 3,4% пациентов из ГНР (1/29) и у 40% из ГВР (4/10), в 3/5 случаев смерть наступила от ДС. В течение 33 месяцев у всех пациентов, достигших ремиссии, рецидивов не было. Была выявлена статистически значимая ассоциация микрогранулярной морфологии бластов, экспрессии антигенов CD34, HLA-DR, CD2, CD56, CD123, *ber5*-варианта *PML-RARA*, мутации *FLT3-ITD* с инициальным лейкоцитозом, но связи с развитием ДС установлено не было. ДС был диагностирован у 20% пациентов из ГВР (2/10) и у 34,5% пациентов из ГНР (10/29). При многофакторном анализе с учетом алгоритма машинного обучения Random Forest вероятность развития ДС была связана с ИМТ ≥30 кг/м² и плотностью экспрессии CD38 на мембране бластных клеток (средняя интенсивность флуоресценции — СИФ), независимо от группы риска. По результатам ROC-анализа пороговым значением СИФ CD38 было установлено 25000 у.е., в случае превышения которого с высокой вероятностью развивается ДС.

Заключение. В нашем исследовании не была обнаружена статистически значимая связь ассоциированных с ГВР микрогранулярной морфологии бластных клеток, наличия *ber5*-типа транскрипта *PML-RARA*, мутации *FLT3-ITD*, экспрессии CD34, HLA-DR, CD2, CD56, CD123 с развитием ДС. Статистически значимыми факторами риска развития ДС были определены ИМТ ≥30 кг/м² и СИФ CD38 более 25000 у.е.

Семенова А. А., Аракелян А. В., Тумян Г. С., Камышанов С. С., Ибрагимов А. М., Ключагина Ю. И.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В РОССИИ ТЕСВАУЛИ™ (TECLISTAMAB-CQYV) У ПАЦИЕНТКИ С РЕФРАКТЕРНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Tescvayli™ (teclistamab-cqyv) — биспецифическое анти-тело, разработанное для направленного воздействия на антиген созревания В-клеток (BCMA) при множественной миеломе и молекулу CD3 на поверхности Т-лимфоцитов. Такое взаимодействие позволяет активировать и перенаправить Т-лимфоциты на уничтожение опухолевых плазматических клеток. Tescvayli™ одобрен по ускоренной программе и утвержден Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) 25 октября 2022 г. Препарат в Российской Федерации не зарегистрирован.

Цель работы. Описание и анализ первого собственного опыта применения препарата Теклистамаба в монорежиме у пациентки с рефрактерной множественной миеломой.

Материалы и методы. Пациентка С., 39 лет, проходила лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с декабря

2022 г. с диагнозом множественная миелома, плазмобластный вариант, с секрецией Gk-типа, стадия ISS — III, R-ISS — III, R2-ISS 3 балла (высокий риск), mSMART — высокий риск (amp 1q21). Заболевание характеризовалось крайне агрессивным течением, прогрессированием преимущественно по экстрамедуллярному типу с множественным поражением печени, обеих молочных желез, ЦНС. За 9 месяцев терапии констатировано развитие тройной рефрактерности к ингибиторам протеасом, anti-CD38 агентам, иммуномодуляторам двух поколений. Учитывая отсутствие ответа на проводимую терапию, сохраняющуюся массивную опухолевую нагрузку и тяжелый общий соматический статус (нижний парализ, нарушение функции глазодвигательного нерва, тазовых органов и др.), на онкологическом консилиуме принято решение о продолжении лечения с использованием препарата Tescvayli™. После получения разрешения МЗ РФ, с августа 2023 г. начата терапия Теклистамабом. Эскалация дозы препарата выполнялась в строгом соответствии с инструкцией по его применению. К ноябрю состоялось 8 подкожных введений препарата на фоне сопроводительной терапии (ацикловир, сульфаметазон/триметоприм).

Результаты и обсуждение. Достигнуто значимое улучшение общего состояния. Время до первого клинического ответа составило 1,5 месяца. По результатам ПЭТ/КТ (спустя 2,5 месяца терапии) констатирован частичный метаболический ответ (4 балла Deauville) (рис.). На фоне проводимой терапии зарегистрированы следующие нежелательные явления: синдром высвобождения цитокинов grade 1 (оценка по шкале АСТСТ); синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (ICANS) grade III после 6-го введения препарата; гипогамма-глобулинемия (IgG 1,39 г/л); гематологическая токсичность. Инфекционные осложнения в этот период выражались мочевогой инфекцией, инвазивным кандидозом.

Закключение. Широкий спектр зарегистрированных новых классов противоопухолевых препаратов не позволяет предотвратить рефрактерное течение ММ. Проблема рефрактерности чрезвычайно актуальна, поскольку число таких больных продолжает увеличиваться. Первый опыт применения Tescvayli™ по сути «у инкурабельной» пациентки с тройной рефрактерностью, позволяет заключить, что появился реальный шанс на достижение максимального противоопухолевого эффекта.

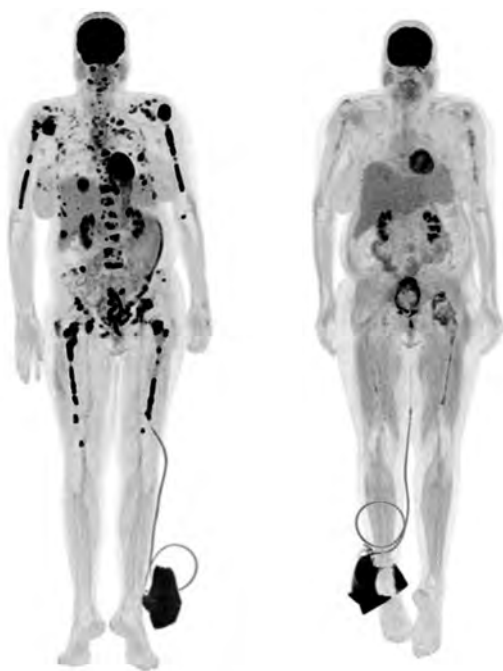


Рис.

Семенова А. А.¹, Аракелян А. В.¹, Тумян Г. С.¹, Колганов А. А.², Петрова Г. Д.¹, Цыренов Д. Д.¹

ДАРАТУМУАБ В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ У ПАЦИЕНТКИ С ПРИЗНАКАМИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России

Введение. Даратумумаб — человеческий моноклональный IgG1k, нацеленный на антиген CD38 — демонстрирует высокую эффективность и благоприятный профиль токсичности. Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы единичны и не превышают 0,01% по данным литературы.

Цель работы. Анализ собственного клинического наблюдения впервые диагностированной множественной миеломы (ВДММ) с точки зрения возможности применения даратумумаба у пациента с признаками кардиоваскулярной токсичности, развившейся на фоне предшествующей противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. Пациентка 45 лет госпитализирована с диагнозом ММ с секрецией IgGk-типа, с распространенным остеодеструктивным процессом. ISS-III. По данным эхо-КГ: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по Симпсону составляла 65%. В июле 2021 г. пациентке проведен 1 курс по схеме PAD (бортезомиб, доксорубин, дексаметазон). Дальнейшая терапия проведена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. При госпитализации: жалобы на учащенное сердцебиение, анемия (Hb 97 г/л). При контрольной эхо-КГ: тотальная дилатация камер сердца с гипокинезом стенок левого желудочка, выраженная систолическая

дисфункция (ФВ ЛЖ по Симпсону 31%). Маркер NT-proBNP — 29793 пг/мл. Констатирована острая кардиотоксичность, проведена симптоматическая терапия с положительной динамикой (ФВ ЛЖ — 41%, NT-pro BNP — 285 пг/мл). Принято решение о попытке проведения дальнейшей альтернативной противоопухолевой терапии. В качестве такой опции был выбран даратумумаб (16 мг/кг) в монорежиме на фоне постоянного мониторинга сердечной функции.

Результаты и обсуждение. С ноября 2021 г. по март 2022 г. проведено 12 введений даратумумаба в стандартной дозе. По данным функционального мониторинга отмечено постепенное повышение ФВ ЛЖ и снижение уровня NT-proBNP. По окончании этапа индукционной терапии в июне 2022 г. после 16 введений даратумумаба достигнуты: очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), полный метаболический ответ по результатам ПЭТ/КТ, статус МОБ расценивался как позитивный (0,1%). В мае 2022 г. по решению консилиума с привлечением кардиоонкологов проведена успешная химиомобилизация с использованием гемцитабина с последующей ВДХТ мелфаланом (200 мг/м²) и ауто-ТГСК. На +100 день от ауто-ТГСК сохраняется ОХЧР, ФВ ЛЖ по Симпсону — 65%, NT-proBNP — 7,3 пг/мл, ECOG PS — 0–1, жалобы — отсутствуют.

Заключение. Применение даратумумаба в нестандартной, сложной клинической ситуации позволило реализовать противоопухолевый эффект у пациентки с признаками кардиоваскулярной токсичности, развившейся на фоне предшествующей противоопухолевой

терапии. Ранее при отсутствии подобных эффективных терапевтических опций развитие тяжелых жизнеугрожающих осложнений являлось абсолютным противопоказанием для проведения дальнейшего адекватного лечения.

Семенова А. А.¹, Аракелян А. В.¹, Тумян Г. С.¹, Субботин А. С.¹, Петрова Г. Д.¹, Ключагина Ю. И.¹, Ибрагимов А. М.², Кичигина М. Ю.¹,
Тупицына Д. Н.¹, Колганов А. А.³, Строганова А. М.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ VRD У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПО ПРОТОКОЛУ ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ³ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России

Введение. В последнее десятилетие наметился значительный прогресс в терапии множественной миеломы (ММ), которая, тем не менее, остается потенциально неизлечимым опухолевым заболеванием. Интеграция в реальную клиническую практику риск-адаптированной стратегии, проведение оптимальных режимов индукции, консолидации и поддерживающей терапии служит основой для дальнейшего улучшения результатов лечения больных ММ.

Цель работы. Оценить предварительные результаты одноцентрового исследования по лечению больных с впервые диагностированной ММ (ВДММ), кандидатов на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материалы и методы. В анализ были включены 50 пациентов с ВДММ, получавших лечение с 2020 по 2023 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты получили индукционную терапию по схеме VRD с последующей МОБ-адаптированной стратегией. На момент промежуточного анализа данных (ноябрь 2023 года): 44 пациента завершили индукционное лечение, 21 — выполнена ауто-ТГСК, 5 — находились на этапе консолидации, 13 — получали поддерживающую терапию. Медиана возраста больных 55 лет (диапазон 34–65 лет), 27 (54%) были мужчинами. Стадия R-ISS: I — 27 (54%), II — 9 (18%), III — 14 (28%). В группу высокого цитогенетического риска ($del17p$ и/или $t(4;14)$ и/или $t(14;16)$ и/или $1q21$) отнесены 9 (18%) пациентов. Всем больным выполнено ПЭТ/КТ при постановке диагноза (80% имели неблагоприятные признаки в виде >3 очагов экстрамедуллярного поражения, $SUV_{max} > 4,2$), до и после ауто-ТГСК. На этапе индукции 70% пациентам проведена вертебропластика из-за угрозы развития костных осложнений.

Результаты и обсуждение. Все больные получали режим VRD, 80% завершили >4 циклов индукционной терапии (медиана — 5). Эффективность по окончании индукции была высокой и составила 90% общего ответа (ПР — 34%, ОХЧР — 45%, ЧР — 11%). У 4 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания, у 3 — летальный исход. МОБ-негативный статус ($NGF \sim 10^{-5}$) после индукционного

этапа был достигнут у 7 (16%). У пациентов в группе высокого цитогенетического риска ($n=9$) результаты оказались хуже: ПР — 2, ОХЧР — 4, прогрессирование — 3; МОБ-негативный статус был достигнут только у 1 пациента. При медиане наблюдения 14,5 месяцев, 12-месячная ВБП составила 86% (рис. 1), 12-месячная ОВ — 93% (рис. 2). У пациентов, получивших ауто-ТГСК, отчетливо прослеживается тенденция к улучшению показателей ВБП и ОВ (рис. 3).

Заключение. Трехкомпонентный режим VRD в качестве индукции при ВДММ ассоциируется с глубоким противоопухолевым ответом и имеет приемлемый профиль безопасности, включая пациентов с высоким цитогенетическим риском. Вместе с тем показатели МОБ-негативного статуса остаются низкими, что соответствует данным литературы. Конечной целью данной работы является персонализация терапии в зависимости от достигнутого МОБ-статуса после ауто-ТГСК.



Рис. 2

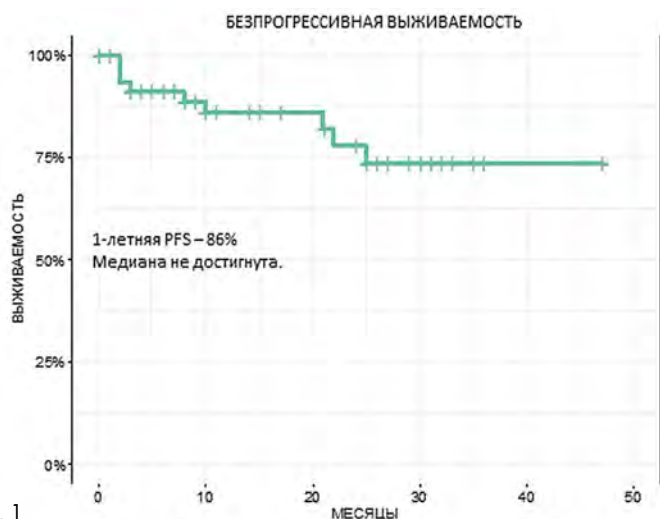


Рис. 1

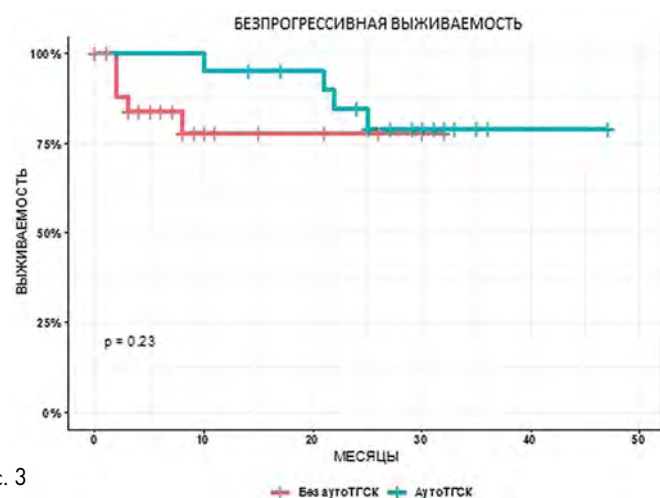


Рис. 3

Сеничкина Д. А.¹, Шакирова А. И.¹, Епифановская О. С.¹, Гапоненко И. Н.¹, Белоцерковская Е. В.², Малышечева А. Б.²,
Лепик К. В.¹, Моисеев И. С.¹

ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА ПУТЕМ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛ ИММУННЫХ «КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК»

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова,
²ФГБУН «Институт цитологии РАН»

Введение. Поиск новых способов терапии миелодиспластического синдрома (МДС) для групп больных высокого риска является актуальной задачей современной онкогематологии. Для ее решения обсуждается потенциал использования молекул, вовлеченных в сигнальные пути иммунных контрольных точек (ИКТ), таких как PD-1/PD-L1 и Tim-3/Gal-9, в качестве мишеней для таргетной терапии. Данные литературы позволяют предположить ключевую роль в проведении сигнала с этих рецепторов цитоплазматической киназы Akt.

Цель работы. Целью работы было оценить влияние ингибиторов Akt киназы на представленность PD-L1 и Tim-3 на поверхности модельных миелоидных клеточных линий человека для разработки подходов иммунотерапии МДС.

Материалы и методы. Исследовали следующие низкомолекулярные ингибиторы Akt производства Merck (США): Рапамицин (10 μM), Сорафениб (10 μM), Копанлисиб (10 μM), PD 98,059 (10 μM), дициклохлорид МК-2206 (10–30 μM), ингибиторы АКТ Х (10 μM), XVI (10 μM) и XVIII (1 μM). Тестирование производили на клетках KG-1, постоянно экспрессирующих TIM-3 и PD-L1, а также в ex vivo моделях стимуляции их экспрессии в клетках THP-1 и Моно-Мас-1 в присутствии интерферона. После инкубации клеток с ингибиторами в заданной концентрации в течение 24 часов, оценивали поверхностную экспрессию PD-L1 и Tim-3, а также жизнеспособность методом проточной цитофлуориметрии при окрашивании CD366/CD274/7-AAD.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным данным, ингибитор МК-2206 достоверно снижал долю PD-L1 позитивных клеток в линии KG-1 в концентрациях 10, 20 и 30 μM с 84,03±21,2% до 76,24±4,11%, 42,6±18,1% и 4,28±4,22% соответственно ($p<0,027$). Для ингибитора XVIII данный показатель составил 7,22±3,11% ($p<0,001$). Достоверное снижение экспрессии PD-L1 отмечалось также в присутствии Сорафениба до 56,33±21,85% ($p=0,009$). Снижение уровня экспрессии Tim-3 было также зафиксировано в условиях добавления МК-2206 (20 μM и 30 μM) с 85,52±12,63% до 67,55±8,62% и 21,9±7,6% соответственно ($p<0,039$), а также в присутствии ингибитора XVIII до 10,27±7,59% ($p<0,001$). Анализ

данных жизнеспособности показал, что снижение этого показателя достоверно ($p<0,001$) происходило в присутствии ингибитора XVIII (1 μM). Значимое снижение экспрессии PD-L1 наблюдалось и в клетках THP-1 при добавлении МК-2206 (30 μM) до 12,52±12,09% ($p=0,001$), и ингибитора XVIII 6,54±3,48% ($p=0,001$). При этом клетки отмечалось достоверное снижение жизнеспособности до 13,63±5,28% ($p=0,001$) и 34,18±10,83% ($p=0,002$) соответственно. В клетках Моно-Мас-1 активность всех ингибиторов, кроме Рапамицина, Копанлисиба и XIV, оказалась значимой в отношении снижения экспрессии PD-L1 ($p<0,0442$). Для TIM-3 ингибирование экспрессии было зафиксировано для всех этих соединений, кроме Сорафениба ($p<0,0201$). Снижение жизнеспособности относительно контроля было отмечено для всех молекул, кроме МК-2206 (10 μM) ($p<0,02$).

Заключение. Все тестируемые ингибиторы Akt показали значимое снижение уровня PD-L1 и Tim-3 хотя бы на одной клеточной линии. Наиболее яркий эффект показали МК-2206 и XVIII, что делает эти молекулы перспективными для дальнейшей доклинической разработки.

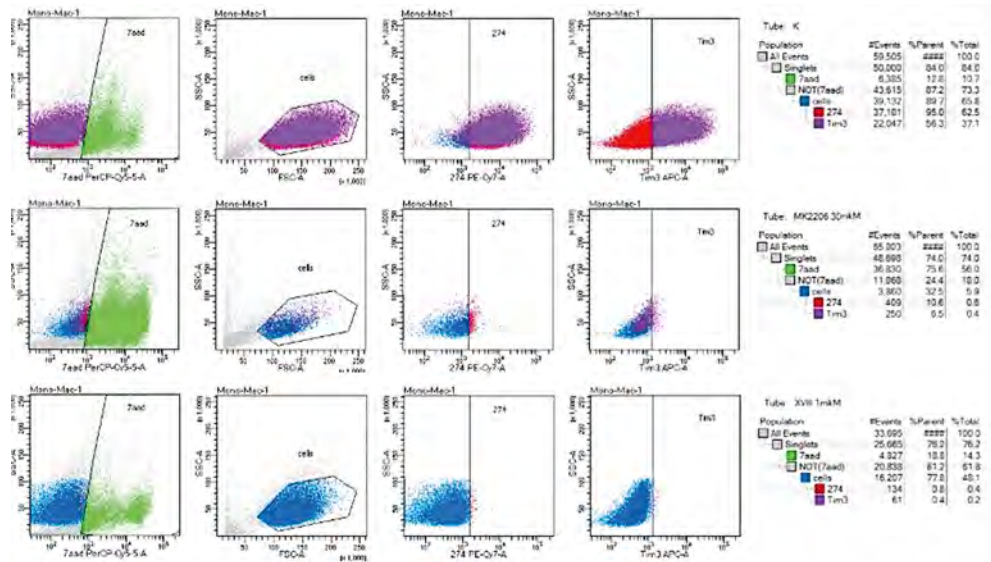


Рис. 1 Пример снижения уровня PD-L1 и Tim-3 под действием ингибиторов МК-2206 и XVIII на линии Моно-Мас-1

Сердюк О. Д., Персиянова Н. В., Яскульский Д. А., Кравцова И. В., Латыпова С. Г., Макаова Е. В., Величко С. В., Оберемченко К. С.,
Напсо Л. И., Новоспасская Н. В., Кучерявых Л. В., Смаглюк А. П.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛАТУЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ (ДВКЛ)

ГБУЗ «КОД № 1» МЗ Краснодарского края

Введение. На сегодняшний день 60% пациентов с ДВКЛ дают ответ после 1 линии терапии. 20–25% ранний рецидив, 15% больных релакторны. Появление новых опции для терапии крайне актуально.

Цель работы. Описать опыт применения препарата полатузумаб-ведотин в отделении гематологии ГБУЗ КОД № 1.

Материалы и методы. С апреля 2022 г. по июнь 2023 г. проведена терапия 4 пациентам. 2 мужчин и 2 женщины. Возраст от 42 до 64 лет. Диагноз: Диффузная В-крупноклеточная лимфома, non-GCB тип у 3 пациентов, Диффузная В-крупноклеточная лимфома, GCB тип, 1 пациент. Использованы схемы PIXT Pola-RB, Pola-R-DHAP, Pola-R-CHP. 3 пациента с 4 стадией заболевания. 1–2 стадия.

Результаты и обсуждение. Пациентка 42 лет, диагноз Диффузная В-крупноклеточная лимфома, GCB тип, IV стадия, Терапия в первой линии 3 цикла HyperCVAD/HMA, прогрессирование, 2 курса

R-IGEV, прогрессирование 1 курс Pola-R-DHAP (рекомендация федерального центра). Получен частичный ответ. Осложнения: постцитостатическая миелодепрессия 4ст, ССВР. Купирование осложнений привело к перерыву в лечении 4 недели, прогрессированию заболевания. Проведен 1 цикл Pola — RB, без эффекта. Продвинутое прогрессирование. Пациент 64г., поздний рецидив, IV стадия заболевания, после 4 линий терапии (R-CHOP, бендамустин, платина, гемцитабин). После 3 курсов Pola-RB получен частичный ответ, прогрессирование после 4 курса. Перевод на паллиативные схемы. Пациентка 61 год, II стадия заболевания. Первая линия терапии 6 курсов R-CHOP, частичный ответ по ПЭТ/КТ. Прогрессирование через 6 месяцев после окончания лечения. Проведено 4 курса Pola-RB, 2 курса RB до декабря 2022г. Сохраняется частичный ответ по ПЭТ/КТ 4 балла по ноябрь 2023 г. Пациент, 60 лет, первичный,

IV стадия заболевания, IPI 5 баллов. С мая по сентябрь 2023г проведено 6 курсов Pola-R-CHP. Получен полный метаболический ответ ПЭТ/КТ. Наблюдение. На схемах Pola-RB и Pola-R-CHP у всех пациентов развитие нейтропении 2–3 ст. Успешная коррекция колони-естимулирующими факторами (КСФ) без развития инфекционных осложнений.

Сингатулло Д. Р.¹, Кислова М. И.¹, Шаркунов Н. Н.¹, Дмитриева Е. А.^{1,2}, Юрова Е. В.¹, Денисов Н. А.¹, Птушкин В. В.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БРЕНТУКСИМАБА ВЕДОТИНА И БЕНДАМУСТИНА У ПАЦИЕНТОВ С КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КОГОРТЫ ПАЦИЕНТОВ БОТКИНСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

¹ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, ²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) характеризуется высоким процентом курательности пациентов с локальными или распространенными стадиями. До 30% пациентов с ЛХ после терапии первой линии рецидивируют или оказываются рефрактерны к терапии. Комбинированная терапия брентуксимабом ведотином и Бендамустина (BvB) — простая в применении схема, которая может проводиться амбулаторно и позволяет добиваться ремиссий у значительной части пациентов. Это позволяет использовать данную схему в качестве терапии подготовки к ауто-ТГСК у молодых пациентов, а также в качестве терапии спасения при рецидивах после ауто-ТГСК. Для пожилых пациентов BvB является приемлемой терапевтической опцией при невозможности проведения трансплантации. Данные ретроспективных и проспективных исследований, касающихся BvB, свидетельствуют об удовлетворительной беспрогрессивной выживаемости (БПВ), причем 2-летняя БПВ достигает 60–90%, а общая выживаемость (ОВ) 80–90%.

Цель работы. Оценка ответа пациентов на терапию BvB при лечении рецидивирующей/рефрактерной классической лимфомы Ходжкина, в частности у пациентов после первой линии терапии, в отличие от многих других исследований.

Материалы и методы. Мы ретроспективно проанализировали истории пациентов с рецидивами и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина, получавших иммунохимиотерапию BvB в период с 2017 по 2023 год в Московском городском гематологическом центре Боткинской больницы. Брентуксимаб ведотин вводился в дозе 1,8 мг/кг в 1-й день, бендамустин — 90 мг/м² во 2-й день, циклы повторялись каждые 21 день. Оценка ответа проводилась по критериям Lugano. Анализ БПВ и ОВ проводился с использованием метода Каплана — Мейера. В PFS включались следующие случаи:

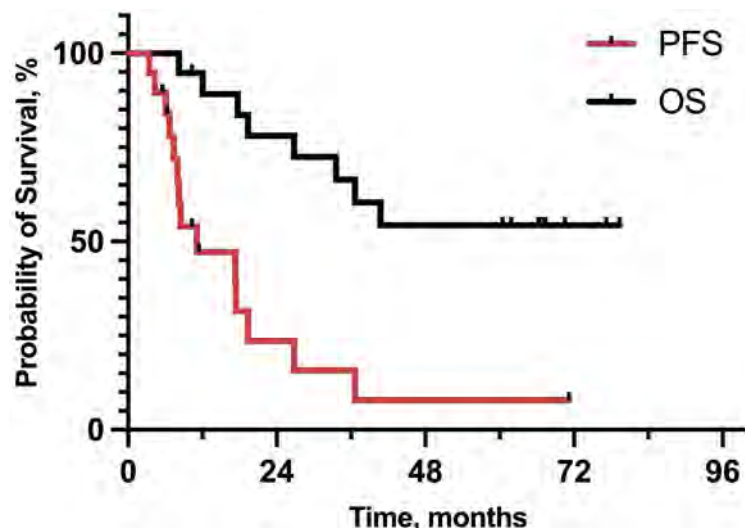


Рис. Беспрогрессивная выживаемость и общая выживаемость пациентов, получавших BvB.

Заключение. 1. Хорошая переносимость схем терапии с включением полатазумаба. Нейтропения контролируется применением КСФ. 2. Наилучший ответ получен у пациентов в 1 и 2 линиях терапии. 3. Целесообразно придерживаться зарегистрированных комбинаций ХТ. Pola-DHAP привела к развитию нейтропении 4 ст. и тяжелым инфекционным осложнениям, нарушению интервала введения и потере ответа.

прогрессирование заболевания, рецидив после завершения терапии, смерть в любом случае и переход к следующей линии терапии.

Результаты и обсуждение. В исследование были включены 19 пациентов, получивших как минимум один цикл BvB (табл.). Средний возраст пациентов составил 38 лет (диапазон 25–75 лет), 9 мужчин (47%) и 10 женщин (53%). Стадия заболевания на момент начала лечения: II — 6 (32%), III — 3 (16%), IV — 10 (53%). Медиана количества предшествующих линий терапии составила 3 (диапазон 1–5). Двенадцати пациентам (63%) перед проведением BvB была проведена лучевая терапия, и только 1 пациент (5%) получал лечение ниволумабом. Для 4 пациентов (21%) BvB являлась терапией спасения при рецидиве после ауто-ТГСК, для 4 пациентов (21%) BvB предшествовала ауто-ТГСК, 1 пациенту (5%) была проведена ауто-ТГСК после еще одной линии терапии. Общая частота ответа составила 68% (13 пациентов): 100% полный ответ. Стабилизация была достигнута у 5% (1 пациент), прогрессирование — у 26% (5 пациентов). Медиана наблюдения составила 40,7 месяца, БПВ составила 11 месяцев, а медиана общей выживаемости достигнута не была (рис.).

Заключение. Комбинация BvB является эффективной схемой терапии для пациентов, которые предварительно получали несколько линий терапии по поводу рецидивов ЛХ. У большинства пациентов в данном исследовании не удалось добиться полного ответа после первой линии. Режим BvB может применяться как у молодых, так и у пожилых пациентов, а также у кандидатов и не кандидатов на ауто-ТГСК.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика пациентов	N=19
Возраст, медиана (диапазон)	38 (25–75)
Мужчина/Женщина	9/10
Гистологический вариант кЛХ (%)	
Нодулярный склероз	14 (74%)
Смешанноклеточный	2 (11%)
Лимфоцитарная	2 (11%)
Лимфоидное истощение	1 (5%)
Стадия заболевания (%)	
II	6 (32%)
III	3 (16%)
IV	10 (53%)
ECOG (%)	
0–1	15 (79%)
2	2 (11%)
3	2 (11%)
Предшествующее количество линий, медиана (диапазон)	3 (1–5)
Предшествующая лучевая терапия (%)	12 (63%)
Предшествующая Ауто-ТГСК (%)	4 (21%)
Предшествующий Ниволумаб (%)	1 (5%)
Первично-рефрактерная (%)	7 (37%)
В-симптомы (%)	14 (74%)
Количество BvB циклов, медиана (диапазон)	6 (3–8)
Ауто-ТГСК после BvB (%)	5 (26%)
Алло-ТГСК после BvB (%)	3 (16%)

Сидорова Ю. В., Горенкова Л. Г., Рыжикова Н. В., Бидерман Б. В., Звонков Е. Е., Сударииков А. Б.

ИССЛЕДОВАНИЕ КЛОНАЛЬНОЙ РЕАРАНЖИРОВКИ ГЕНОВ Т-КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА ПО ГАММА- И БЕТА-ЦЕПИ: ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ПОДХОДА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕАКТИВНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Определение клональности по генам гамма и бета цепи Т-клеточного рецептора (*TCRG* и *TCRB*) при помощи ПЦР является важным диагностическим этапом исследования лимфопролиферативных поражений кожи. Наиболее часто необходимость дифференциального диагноза реактивный/опухолевый процесс возникает при начальной стадии (IA-IB; IIA) или эритродермической форме грибовидного микоза (ГМ), Т-клеточной ангиоиммунобластной лимфоме (АИТЛ), периферических Т-клеточных лимфомах неуточненных (ПТКЛн). Чувствительность выявления клональной Т-клеточной популяции сильно варьирует от пациента к пациенту и зависит от распространенности семейства V генов, которые участвуют в клональной реаранжировке, и от V-D-J разнообразия реактивного компонента, сопровождающего опухолевую популяцию. Нижний предел детекции клональных клеток для исследования гена *TCRG* варьирует от 1 до 20%, для *TCRB* — от 0,5 до 20%. Кроме того, клональные популяции Т-лимфоцитов присутствуют при реактивных дерматозах, аутоиммунных процессах. Мы сравнили результаты определения клональности по генам *TCRG* и *TCRB* у пациентов с подозрением на Т-клеточные лимфомы кожи.

Цель работы. Определить оптимальную тактику выявления клональности Т-клеток в биоптатах кожи.

Материалы и методы. В работе исследованы биоптаты кожи пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2015 года, которым проводился дифференциальный диагноз между реактивными дерматозами и поражением кожи при лимфоме, и которым одновременно выполнено определение клональности двумя методами — по генам *TCRG* и *TCRB*. Исследован 161 образец. Оценку клональности проводили по протоколу Biomed-2 на генетическом анализаторе Нанофор05.

Результаты и обсуждение. Результаты ПЦР-ФА по генам *TCRG* и *TCRB* совпали в 88% (141 из 161) исследованных образцов: 71 *TCRG*+/*TCRB*+, 69 *TCRG*-/*TCRB*-, 1 *TCRG*+/*TCRB*+/- . В 21 образце результаты определения клональности по генам *TCRG* и *TCRB* не совпадали (см. таблицу). Исследование дискордантных случаев с установленным диагнозом показывает, что 1) наличие положительного результата по генам одной из цепей *TCRG* или *TCRB* должно расцениваться как положительный результат, так как в 14 из 16 случаев у этих пациентов было подтверждено наличие опухолевого Т-клеточного поражения кожи; 2) нет значимого превосходства в использовании *TCRG*

или *TCRB*: в 6 из 16 случаев моноклональность была выявлена только по генам *TCRG*, в 10 из 16 по генам *TCRB*; 3) сомнительная клональность, выявленная по генам *TCRG/TCRB* скорее указывает на реактивный дерматоз (3 из 4-х случаев).

Заключение. Оба метода определения клональности по генам *TCRG* и *TCRB* показывают хорошую сходимость результатов (88% случаев). Мы рекомендуем начинать исследование биоптатов кожи с определения клональности по гену *TCRG*, что проще и дешевле. При положительном результате по гену *TCRG* общий результат определения клональности необходимо расценивать как положительный и не проводить дальнейшего подтверждения клональности по гену *TCRB*. При отрицательном или сомнительном результате желательно подтвердить отсутствие клональности исследованием гена *TCRB*.

Таблица. Результаты ПЦР исследования образцов кожи с несовпадающими результатами

№	Результат	Диагноз
1	<i>TCRG</i> +/ <i>TCRB</i> -	ГМ IIA
2	<i>TCRG</i> +/- <i>TCRB</i> +	ГМ IB
3	<i>TCRG</i> +/- <i>TCRB</i> +	ГМ IA
4	<i>TCRG</i> -/ <i>TCRB</i> +	С-м Сезори
5	<i>TCRG</i> -/ <i>TCRB</i> +	ГМ IIIB
6	<i>TCRG</i> олиго/ <i>TCRB</i> +	ГМ IVB
7	<i>TCRG</i> +/ <i>TCRB</i> -	нет данных
8	<i>TCRG</i> +/ <i>TCRB</i> -	ГМ IIA
9	<i>TCRG</i> -/ <i>TCRB</i> +	ГМ IVA
10	<i>TCRG</i> -/ <i>TCRB</i> +	лихеноидный дерматит
11	<i>TCRG</i> олиго/ <i>TCRB</i> +	ПТКЛн
12	<i>TCRG</i> +/ <i>TCRB</i> -	ГМ
13	<i>TCRG</i> -/ <i>TCRB</i> +	ГМ IIIA
14	<i>TCRG</i> +/ <i>TCRB</i> -	АИТЛ
15	<i>TCRG</i> +/ <i>TCRB</i> +	ГМ IIA
16	<i>TCRG</i> +/- <i>TCRB</i> +	подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома
17	<i>TCRG</i> -/ <i>TCRB</i> +	нет данных
18	<i>TCRG</i> +/- <i>TCRB</i> -	гистиоцитоз
19	<i>TCRG</i> -/ <i>TCRB</i> +	спонгиозитический дерматит
20	<i>TCRG</i> +/- <i>TCRB</i> -	лихеноидный дерматит
21	<i>TCRG</i> +/- <i>TCRB</i> -	ГМ IA

Скворцова Н. В.¹, Ковынев И. Б.¹, Нечунаева И. Н.², Воронцова Е. В.³, Поспелова Т. И.¹

АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО ИНДЕКСА КОМОРБИДНОСТИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», ²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», ³Государственная Новосибирская областная клиническая больница

Введение. Рост числа пациентов с множественной миеломой (ММ) обуславливает необходимость создания надежных инструментов оценки их соматического статуса (коморбидности), с целью персонализированного выбора оптимального режима терапии, способствующего минимизации ее токсичности, улучшению выживаемости и качества жизни больных.

Цель работы. Состояла в модификации индекса коморбидности множественной миеломы (МСИ) путем добавления дополнительной переменной, отражающей биологические свойства опухоли, и определении информативности новой шкалы — модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (М-МСИ), для предсказания исхода и выбора персонализированной терапии у больных ММ в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В исследование были включены 369 пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (134 мужчины и 235 женщин), госпитализировавшихся в отделение гематологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска. Медиана возраста больных составила 67 лет

(диапазон от 32 до 82 лет). Оценивалось прогностическое значение сопутствующих заболеваний и отдельных прогностических факторов в отношении общей выживаемости больных ММ.

Результаты и обсуждение. Многофакторный анализ Кокса показал, что наиболее значимыми предикторами снижения общей выживаемости больных ММ являются нарушение функции почек (СКФ<30мл/мин/1.73м² (по формуле СКД-EPI)), общее состояние по шкале Карновского ≤ 70%, ХОБЛ со средней (50% ≤ ОФВ1<80%) и тяжелой (30% ≤ ОФВ1<50%) степенью тяжести бронхиальной обструкции и соотношение к/л СЛПЦ <0,04 или > 65. Данные факторы были объединены во взвешенную 5-балльную шкалу, названную модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (М-МСИ). Сравнительный анализ выживаемости в зависимости от значения индекса М-МСИ позволил распределить пациентов с ММ на группы высокого (М-МСИ=3–4 балла) и стандартного (М-МСИ=0–2 балла) риска с достоверно различающимися показателями ОВ (медиана ОВ составила 19,5 месяца — в группе высокого и 76,6 месяца — в группе стандартного риска, $\chi^2=64,2, p<0,001$) и подтвердить прогностическое значение М-МСИ в отношении исхода ММ.

Заключение. Таким образом, по своей прогностической значимости в предсказании неблагоприятного исхода предлагаемая шкала М-МСИ превосходит свой прототип — индекс коморбидности множественной миеломы (МСИ) (5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска М-МСИ составила $(19,5 \pm 2,5)\%$ против $(76,6 \pm 2,7)\%$ в группе стандартного риска М-МСИ, $\log \text{rank } p=0,003$; 5-летняя ОВ у пациентов группы высокого риска МСИ составила $(36,5 \pm 3,4)\%$ против $(76,3 \pm$

$2,5)\%$ в группе стандартного риска М-МСИ, $\log \text{rank } p=0,012$) ($\chi^2=33,6$, $p<0,001$ для индекса МСИ против $\chi^2=64,2$, $p<0,001$ для индекса М-МСИ)), что подтверждает самостоятельное прогностическое значение М-МСИ в отношении исхода ММ и связано с возможностью оценки влияния на исход не только сопутствующих заболеваний, но и опухолевого процесса благодаря добавлению дополнительной переменной, отражающей биологические свойства опухоли.

Скиба Я. Б., Полушин А. Ю., Владовская М. Д., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ПРОФИЛЬ ЦЕФАЛГИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Неврологические осложнения могут влиять на прогноз в раннем и позднем посттрансплантационном периоде, а головная боль может являться одним из первых симптомов развития неотложной церебральной патологии

Цель работы. Сравнить удельный вес различных форм головной боли после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов с гемобластозами.

Материалы и методы. Проспективное наблюдательное исследование, проведенное в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с сентября 2020 г. по сентябрь 2023 г. В исследование включены 236 пациентов в возрасте старше 18 лет, которым, по назначению лечащего врача, выполнялась консультация невролога и которые имели активно предъявляемую жалобу на головную боль. Форма головной боли определялась в соответствии принципами международной классификации головной боли 3-го пересмотра (2018 г.). Оценивалась частота встречаемости цефалгий во время кондиционирования, раннем посттрансплантационном периоде (до Д+100) в сравнении с поздним посттрансплантационным периодом (после Д+100). Основное заболевание было представлено острым миелоидным лейкозом ($n=115$; 49%), острым лимфобластным лейкозом ($n=45$; 19%), апластической анемией ($n=19$; 8%), лимфомой ($n=16$; 7%), другими гемобластозами ($n=41$; 13%).

Результаты и обсуждение. В период кондиционирования, раннем посттрансплантационном периоде в сравнении с поздним посттрансплантационным периодом значимо чаще встречались различные вторичные формы головной боли ($64,6\%$ vs $26,8\%$; $p<0,001$), например головная боль, ассоциированная с нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием ($6,3\%$ vs $0,7\%$; $p=0,015$), головная боль, ассоциированная с системной инфекцией ($5,3\%$ vs $0,7\%$; $p=0,033$), головная боль в структуре энцефалопатии, ассоциированной с выбросом цитокинов ($4,3\%$ vs 0% ; $p=0,016$), однако наиболее частой причиной цефалгии был прием лекарственных препаратов ($12,5\%$ vs $5,8\%$; $p=0,087$) (табл., диагр.). В позднем посттрансплантационном периоде значимо чаще причиной головной боли были первичные формы ($60,1\%$ vs $21,9\%$; $p<0,001$), среди которых преобладали различными формы мигрени ($42,8\%$ vs $14,6\%$; $p<0,001$), головная боль напряжения ($13,0\%$ vs $7,3\%$; $p=0,162$), в единичных случаях — другие доброкачественные формы головной боли. Исключительно в данном периоде встречалась головная боль, ассоциированная с нейтролейкемией ($2,9\%$ vs 0% ; $p=0,093$). Удельный вес неуточненной головной боли (трактовались клинические случаи несоответствия головной боли ни одной из форм головной боли) был сопоставим в обоих сравниваемых периодах времени ($13,5\%$ в раннем периоде; $13,1\%$ в позднем периоде; $p=0,577$).

Заключение. Профиль форм головной боли после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток значительно различается в раннем и позднем посттрансплантационном периодах. В раннем посттрансплантационном периоде преобладают вторичные формы головной боли (прежде всего головная боль, ассоциированная с применением лекарственных препаратов); в позднем — первичные формы головной боли с преобладанием различных форм мигрени.

Таблица

Форма головной боли (код в соответствии с международной классификацией головной боли 3-го пересмотра (2018])	Кондиционирование и ранний период до Д+100, % (n)	Поздний период после Д+100, % (n)	Значимость различий (p), тест Фишера
1. Первичная головная боль	21,9 (21)	60,1 (83)	<0,001
1.1 Мигрень	14,6 (14)	42,8 (59)	<0,001
1.2 Головная боль напряжения	7,3 (7)	13,0 (18)	0,162
4.8 Монетовидная головная боль	-	1,5 (2)	0,237
4.7 Первичная колющая головная боль	-	0,7 (1)	0,404
4.3 Головная боль, ассоциированная с половой активностью	-	0,7 (1)	0,404
4.1 Первичная кашлевая головная боль	-	0,7 (1)	0,404
3.2.1 Эпизодическая пароксизмальная гемикрания	-	0,7 (1)	0,404
2. Вторичная головная боль	64,6 (62)	26,8 (37)	<0,001
8.1.9. 8.1.10 Головная боль, ассоциированная с приемом лекарственных препаратов	12,5 (12)	5,8 (8)	0,087
7.2.1 Постпункционная головная боль	10,3 (10)	5,1 (7)	0,122
11.5.1 Риногенная головная боль	6,3 (6)	7,2 (10)	0,767
6.2 Головная боль, ассоциированная с нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием	6,3 (6)	0,7 (1)	0,015
9.2 Головная боль, ассоциированная с системной инфекцией	5,3 (5)	0,7 (1)	0,033
7.8 Головная боль, ассоциированная с другими несосудистыми заболеваниями головного мозга (энцефалопатия, ассоциированная с синдром выброса цитокинов)	4,3 (4)	-	0,016
11.2.1 Цервикогенная головная боль	4,3 (4)	0,7 (1)	0,074
7.5 Головная боль, ассоциированная с интратекальной инъекцией	3,1 (3)	0,7 (1)	0,164
10.3.2 Головная боль, ассоциированная с кризовым течением артериальной гипертензии без острой гипертензионной энцефалопатии	3,1 (3)	1,4 (2)	0,384
7.4 Головная боль, связанная с внутричерепным кровоизлиянием	2,1 (2)	-	0,089
A.10.7 Головная боль, ассоциированная с постуральной гипотензией	2,1 (2)	-	0,089
7.1.1 Головная боль, ассоциированная с вторичной внутричерепной ликворной гипертензией	1,0 (1)	0,7 (1)	0,796
10.7 Головная боль, ассоциированная с другими нарушениями гомеостаза (анемия)	1,0 (1)	-	0,230
8.3 Головная боль, ассоциированная с отменой лекарственных препаратов	1,0 (1)	-	0,230
9.1 Головная боль, связанная с внутричерепной инфекцией	1,0 (1)	-	0,230
7.2.3 Головная боль, ассоциированная с цереброспинальной фистулой (ликворная гипотензия)	1,0 (1)	-	0,230
7.4.2 Головная боль, ассоциированная с канцероматозным менингитом (нейтролейкемия)	-	2,9 (4)	0,093
7.3.2 Головная боль, ассоциированная с асептическим менингитом	-	0,7 (1)	0,230
14.2 Головная боль неуточненная	13,5 (13)	13,1 (18)	0,577
Всего	100 (96)	100 (138)	



Смирнова А. Г., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Смыкова О. Г., Афанасьева К. С., Гиндина Т. Л.,
Бабенко Е. В., Кулагин А. Д., Аюбова Б. И.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Появление новых нехимиотерапевтических методов терапии изменило прогноз пациентов с рецидивами (рец) острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) как до, так и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК).

Цель работы. Проанализировать частоту, время развития, характер и прогноз рецидивов ОЛЛ после алло-ТГСК.

Материалы и методы. С 2014 по 2022 г. алло-ТГСК получили 312 взрослых пациентов с ОЛЛ, медиана возраста составила 30 (18–60) лет, медиана наблюдения 26 (11–114) мес. Из 301 пациента, находившегося в ремиссии после алло-ТГСК, у 96 развился рецидив, из них Т-ОЛЛ — 15%, В-ОЛЛ Ph — 71% и 14% — В-ОЛЛ Ph+; у 59% ранний (до 12 мес), у 41% поздний, медиана развития рецидива составила 15 мес (1–112) мес. В 59% случаев имело место изолированное поражение КМ, в 23% — экстрамедуллярное (ЭМ), 18% — КМ+ЭМ. Все пациенты Т-ОЛЛ в рецидиве получали только ХТ, из 82 В-ОЛЛ только ХТ проводилась 65% пациентам, 35% пациентам — иммунотерапия (ИТ) блинатумабом (Блино) и/или инотузумаба озогомицином (Ино), больные с Ph+ — в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ. После достижения ремиссии выполнено 5 повторных алло-ТГСК. При развитии повторного рецидива после ИТ/повторной алло-ТГСК 5 пациентов получили терапию CAR-T, одному впоследствии была выполнена консолидация алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Вероятность рецидива (ВР) после алло-ТГСК при Т-ОЛЛ составила 32%, В-ОЛЛ Ph+48%, В-ОЛЛ Ph — 49%. После ХТ в первой линии терапии рецидива в группе В-ОЛЛ 33% (20/61) пациентов достигли ремиссии, после Ино 92% (11/12) и после Блино 33% (6/9). Во всей когорте ОЛЛ 3-летняя ОВ после рецидива составила 33%, медиана 20 мес. У пациентов, которым проводилась только ХТ ОВ составила 21% в течение 3 лет, при назначении ИТ на одном из этапов терапии рецидива — 63% ($p=0,000$). Вариант развития (КМ/ЭМ), время развития (до/после 12 мес), рецидива и кариотип статистически значимо не влияли на ОВ. Пациенты с хрРТ-ПХ (n17) имели более высокую вероятность ОВ, 53% vs 29%. У 30 пациентов развился повторный и последующие рецидивы, 17 из них достигли повторную ремиссию, в том числе 6 после ИТ и CAR-T. На момент анализа в группе повторных рецидивов после алло-ТГСК живы 24 пациента с медианой наблюдения 58 мес.

Заключение. Иммунотерапия рецидива ОЛЛ после алло-ТГСК имеет преимущество перед химиотерапией по параметру ОВ (63% vs 21%). При развитии повторных рецидивов возможно достижение повторных ремиссий при назначении ИТ и CAR-T терапии. Появившиеся в недавнее время возможности иммунотерапии В-ОЛЛ позволяют рассчитывать на улучшение результатов лечения крайне неблагоприятной группы больных с рецидивами после алло-ТГСК. Вопрос выбора оптимального протокола лечения и показания к повторной алло-ТГСК остается открытым.

Смирнова С. Ю., Аль-Ради Л. С., Якутик И. А., Моисеева Т. Н.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА МЕК-КИНАЗЫ ПРИ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОМ ЛЕЙКОЗЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — хроническое индолентное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание. При неэффективности стандартной терапии ВКЛ хорошо изучено применение ингибитора BRAF-киназы — вемурафениба. Опыт применения ингибиторов MEK-киназ в монотерапии ограничен.

Цель работы. Оценить возможность применения траметиниба у больных с классическим ВКЛ (кВКЛ) (в том числе без мутации гена *BRAF*).

Материалы и методы. Показанием к применению траметиниба было резистентное течение ВКЛ (1 больная) или необходимость специфической терапии ВКЛ в условиях глубокой нейтропении, инфекционных осложнений при отсутствии мутации *BRAF* или непереносимости вемурафениба (2 больных). У 2 больных мутации гена *MAP2K1* не выявлены, у 1 больной выявлена мутация гена *MAP2K1*. Траметиниб применяли в дозе 1 мг/сут у 2 больных с ВКЛ без мутации *BRAF* и у 1 больного с мутацией *BRAF*. Длительность терапии траметинибом составила 3 мес. у 2 больных и 19 мес. у 1 больной.

Результаты и обсуждение. Больная Ч, 1955 г.р. с диагнозом «кВКЛ без мутации *BRAF*», установлен в 2015 г. Состояние после 4 линий терапии с 2015 г. (спленэктомия, интерферон-α+кладрибин+ритуксимаб, кладрибин+обинутузумаб, моксетумумаб пасудотокс). При очередном рецидиве монотерапия траметинибом в дозе 1 мг/сут (доза 2 мг/сут. была снижена через 2 нед. от начала терапии в связи с побочными эффектами в виде кожной токсичности) привела к достижению частичной ремиссии через 6 мес. Через 19 мес. констатирован рецидив заболевания. Больной Б, 1939 г.р. с диагнозом «кВКЛ без мутации *BRAF*», установлен в 2022 г. В связи с отсутствием

эффекта терапии интерфероном-α, для купирования глубокой нейтропении (абсолютное число нейтрофилов на момент начала лечения 1×10^9) перед проведением химиотерапии кладрибином был успешно применен траметиниб в дозе 1 мг/сут в течение 3 мес, терапия кладрибином проведена в полном объеме без осложнений. Через 5 мес. после окончания терапии кладрибином констатирован рецидив заболевания. Терапия траметинибом возобновлена в дозе 1 мг/сут. с частичным эффектом. Больной Н, 1944 г.р. с диагнозом «кВКЛ с мутацией *BRAF*», установлен в 2022 году. Проведение терапии интерфероном-α на момент установления диагноза было невозможным в связи с тяжестью состоянием (тотальная двусторонняя пневмония, кардиальная патология, агранулоцитоз), терапия вемурафенибом была отменена через 10 дней от начала в связи с аллергической реакцией. В качестве подготовительного этапа для купирования глубокой нейтропении перед проведением химиотерапии кладрибином был успешно применен траметиниб в дозе 1 мг/сут в течение 3 мес, терапия кладрибином проведена в полном объеме без осложнений. Пациент наблюдается в ремиссии заболевания.

Заключение. Траметиниб может использоваться для купирования нейтропении и профилактики агранулоцитоза как подготовительный этап при невозможности применения, интерферона-α у больных с ВКЛ, в том числе у больных с отсутствием мутации *BRAF* и у больных с непереносимостью вемурафениба. Монотерапия траметинибом может быть эффективна при применении препарата в сниженной дозировке (1 мг/сут). Препарат эффективен и при отсутствии мутации *MAP2K1*, в отличие от вемурафениба, эффективного только при наличии мутации V600E гена *BRAF*.

Смолянинова А. К., Татарникова С. А., Беляева А. В., Габеева Н. Г., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Гемджян Э. Г., Звонков Е. Е.

РИСК-АДАПТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РАСПРОСТРАНЕННОЙ СТАДИИ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭСКАЛИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны (ЭЛМЗ) распространенной стадии считается неизлечимой опухолью с длительной общей выживаемостью. Несмотря на благоприятный в целом прогноз, опухоль отличается клинической гетерогенностью. У пациентов с такими факторами риска как повышение ЛДГ, стадия III-IV, множественное экстранодальное поражение (шкала MALT-IPI, R-MALT-IPI), высокая метаболическая активность по данным ПЭТ, отмечается короткая выживаемость без прогрессирования (ВБП) и высокая частота трансформации. Современные клинические рекомендации адаптированы прежде всего для старшей возрастной группы пациентов и предлагают универсальный подход всех больных независимо от факторов риска. Поэтому для молодых пациентов с лимфомой из клеток маргинальной зоны группы высокого риска (экстранодальная, нодальная и селезеночная форма) нами был разработан протокол эскалированной терапии «LMZ-015».

Цель работы. Представить результаты лечения по протоколу «LMZ-015» у больных ЭЛМЗ.

Материалы и методы. В протокол включались пациенты с ЭЛМЗ в возрасте 18–60 лет с промежуточным/высоким риском по шкале MALT-IPI и R-MALT-IPI, SUVmax>7 по данным ПЭТ-КТ. Все пациенты получили 4 курса ПХТ по ротирующей схеме R-ЕРОСН/R-BAC с ПЭТ-контролем через месяц после 4 курса.

Результаты и обсуждение. В исследование было включено 11 пациентов с ЭЛМЗ. Медиана 48 лет (от 31 до 66 лет), 2 мужчин и 9 женщин. У 7 больных выявлялось множественное экстранодальное поражение. Средний SUVmax в опухоли составил 9,53. После окончания

терапии общий ответ составил 100%, полные ПЭТ-негативные ремиссии 91%. У одной пациентки с частичным ответом (DS4), ПЭТ-негативная ремиссия была установлена при повторном обследовании через 4 месяца. Полный противоопухолевый ответ сохраняется у всех больных при среднем сроке наблюдения 65 мес. (рис.). Переносимость лечения была удовлетворительной, тяжелых проявлений ранней или поздней токсичности не наблюдалось.

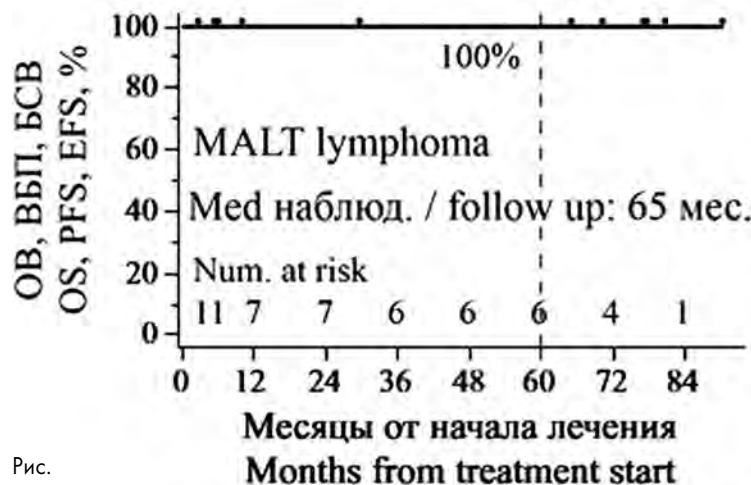


Рис.

Смолянинова А. К.¹, Конопля Н. Е.², Поляков С. Л.², Саридзе Э. Х.², Галстян Г. М.¹, Звонков Е. Е.¹, Паровичникова Е. Н.¹

ПЕРВЫЙ ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ CAR-T КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ (ФЛ)

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²РНПЦ ОМР ИМ. Н.Н. Александрова, Респ. Беларусь

Введение. CAR T-терапия — это эффективный метод клеточной терапии, частота устойчивых противоопухолевых ответов зависит от количества линий циторедуктивной химиотерапии (ЦРХТ). После множества курсов ЦРХТ может наблюдаться истощенный фенотип Т-клеток, в таких случаях получается CAR-T клеточный продукт недостаточной клеточности, со сниженной способностью к экспансии, пролиферативной и противоопухолевой активностью. Поэтому при агрессивных лимфомах появилась тенденция к более раннему применению CAR-T. При ФЛ CAR-T применяется только при 3–4 рецидиве, при этом у 40–50% пациентов не достигается устойчивого эффекта. Можно предположить, что CAR-T будет более эффективна в первой линии лечения, без предшествующей лимфотоксической ЦРХТ.

Цель работы. Описать первый опыт CAR-T у пациентки с ФЛ, ранее не получавшей ЦРХТ.

Материалы и методы. У женщины 57 лет в 2022 г. на основании ИГХ и FISH исследования биоптата л/у был установлен диагноз ФЛ II–2 гр. t(14;18)+. Также выявлялось поражение костного мозга с персистенцией опухолевого клона в крови (330 кл./мкл). При ПЭТ-КТ визуализировались все группы л/у до 2 см, max SUV5.2. Пациентка обратилась за консультацией в апреле 2023 г., обсуждались различные варианты лечения, однако, учитывая желание пациентки, ее категорический отказ от ХТ, было принято решение о проведении CAR-T терапии.

Результаты и обсуждение. Пациентке были заготовлены аутологичные CD19-CAR 2-го поколения (CART19). В течение 3 дн. перед CART19 вводились флударабин 30 мг/м² и циклофосфан

300 мг/м². 04.07.2023 проведена трансфузия 0,2×10⁶ CART19/кг. На +9 д. развилась афазия и мышечная слабость, т.е. ICANS II ст. Начато введение дексаметазона 10 мг/м² каждые 6 ч., однако через 5 часов появилась тонико-клонические генерализованные судороги, развилась кома (IV ст. ICANS). Была начата ИВЛ в условиях отделения интенсивной терапии, пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг/сут.), терапия тиопенталом. На +10 д. из-за отсутствия эффекта начата терапия анакинрой 100 мг в/в с последующим увеличением дозы до 8 мг/кг. На +13 д. появилась реакция на вербальную стимуляцию. На +15 д. восстановилось сознание, прекращена ИВЛ. Следует отметить, что ICANS развился без признаков синдрома высвобождения цитокинов. Экспансия CART19 нарастала очень быстро: +6 д. — 540 кл/мл; +8 д. — 13,6×10⁵ кл/мл; +9 д. — 180×10⁵ кл/мл (начало ICANS); +10 д. — 960×10⁵ кл/мл (на стероидах, до анакинры); +12 д. — 400×10⁵ кл/мл (на стероидах и анакинре). Пациентка выписана на +36 день. На +148 дней CART19 составляли 0,38%. Достигнута полная ПЭТ-МОБ-ремиссия (исследовалиIGHV, соДНК). Сохраняются минимальные неврологические проявления.

Заключение. Описан первый случай применения CAR-T у пациентки без ХТ. В результате была достигнута ремиссия опухоли. Осложнением была выраженная нейротоксичность. ICANS 4 ст. наблюдается у 5–10% пациентов, причины точно неизвестны. Возможно сочетание таких факторов как экспрессия CD19 клетками ЦНС, гиперактивация «стволовых Т-клеток памяти» с выраженной эффекторной функцией, большая масса опухоли и т.д. При назначении CAR-T нелеченым больным должны обсуждаться возможные повышенные риски тяжелых осложнений.

Смолянинова А. К., Джулакян У. Л., Татарникова С. А., Габеева Н. Г., Беляева А. В., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С.,
Гармаш А. С., Гемджян Э. Г., Кохно А. В., Звонков Е. Е.

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ (ВДХТ) С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (АУТО-ТГСК) В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С НОДАЛЬНОЙ И СЕЛЕЗЕНОЧНОЙ ФОРМОЙ ЛИМфомЫ ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ (НЛМЗ, ЛМЗ) ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ЛМЗС и НЛМЗ относятся к редким опухолям лимфатической системы и имеют во многом сходные морфологические и иммунофенотипические особенности. Стандартной терапии первой линии для пациентов ЛМЗС и НЛМЗ не существует, рандомизированных исследований для этой группы пациентов никогда не проводилось. Независимо от варианта терапии, примерно 40% пациентов опухоль рецидивирует в первые 5 лет от установления диагноза. Как и для фолликулярной лимфомы, для ЛМЗ мощным негативным прогностическим фактором, является рецидив в первые 24 месяца (Progression of disease within 2 years/POD24). Среди всех подтипов ЛМЗ именно ЛМЗС и НЛМЗ отличаются самой высокой частотой POD24 (15–25%). На догоспитальном этапе оценка рисков при ЛМЗС и НЛМЗ проводится при помощи прогностических шкал ILL, sHPLL, FLIPI, оценивается метаболическая активность при ПЭТ. Эффективной терапевтической стратегии для пациентов из группы высокого риска нет. Поэтому для молодых пациентов НЛМЗ и ЛМЗС

группы высокого риска нами был разработан протокол эскалированной терапии «LMZ-015».

Цель работы. Представить результаты лечения по протоколу «LMZ-015» у больных НЛМЗ и ЛМЗС.

Материалы и методы. В протокол были включены пациенты с НЛМЗ и ЛМЗС в возрасте 18–60 без тяжелой сопутствующей патологии лет при наличии 1 из следующих критериев: промежуточный/высокий риск по шкале ILL, sHPLL, ранний рецидив/прогрессия после спленэктомии (СЭ), SUVmax>7 по ПЭТ-КТ, признаки трансформации (увеличенное количество крупных клеток, Ki67≥30%). Случаи ЛМЗ с патогенной мутацией в гене TP53 из исследования исключались.

Результаты и обсуждение. С 2015 г. в исследование включено 7 больных (2 НЛМЗ и 5 ЛМЗС). Медиана 47 лет (от 39 до 60 лет), 3 мужчин и 4 женщин. У 2 из 5 пациентов ЛМЗС на момент начала протокола была гигантская спленомегалия, у других 3 больных селезенка исходно была удалена. У 3 пациентов была лейкомизация. Средний SUVmax в опухоли составил 10,5. В соответствии с протоколом «LMZ-015», 6 пациентов получили 4 курса по схеме R-ЕРОСН/R-BAC и ауто-ТГСК с BEAM, а одной больной в связи с недостигнутой полной ремиссией дополнительно проведена секвенциальная ВДХТ. Общий ответ составил 100%, полные ПЭТ-негативные ремиссии 100%. Один больной умер от COVID-19 через 8 мес. после лечения. Пятилетняя общая (ОВ), бессобытийная (БМВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость составили 85%, время без прогрессирования (ВБП) – 100% (медиана наблюдения 26 мес., от 2 до 102 мес.) (рис.). Переносимость лечения была удовлетворительной, у пациентов с массивным поражением селезенки отмечались явления гематологической токсичности III-IV степени на всех курсах химиотерапии.

Закключение. Первый опыт применения ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии НЛМЗ и ЛМЗС группы высокого риска показал высокую эффективность данной стратегии. Показана возможность достижения устойчивых полных ремиссий в том числе у пациентов с гигантской спленомегалией, морфологическими признаками трансформации и лейкомической формой заболевания.

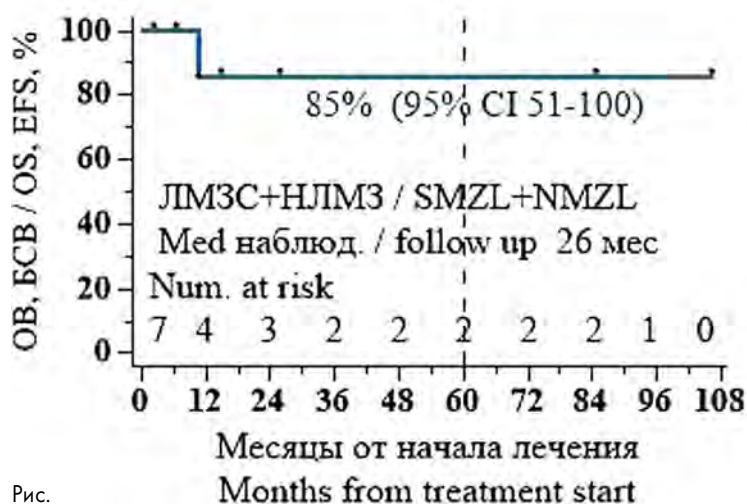


Рис.

Смолянинова А. К., Сидорова Ю. В., Никулина Е. Е., Большаков И. В., Беляева А. В., Гемджян Э. Г., Судариков А. Б., Звонков Е. Е.

МОНИТОРИНГ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ (МОБ) У РАННЕ НЕЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМфомЫ, ПОЛУЧИВШИХ ВЫСОКОДОЗНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ (ВДХТ) С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (АУТО-ТГСК) ПО ПРОТОКОЛУ «FL-015»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Несмотря на успехи в терапии ФЛ, у 20% пациентов развиваются ранние рецидивы, что ассоциируется с высоким риском трансформации и смерти от опухоли (Progression of disease within 2

years/POD24). Все известные прогностические шкалы не позволяют прогнозировать ответ на лечение и поэтому не могут использоваться для риск-адаптированной терапии. Мониторинг МОБ позволяет проводить оценку рисков на всех этапах лечения, определить показания к консолидации и поддерживающей терапии. В результате применения ВДХТ с ауто-ТГСК в первой ремиссии ФЛ у 70% больных достигаются очень длительные ремиссии, снижается частота POD24 [Metzner B., 2021]. В настоящее время доступны только ограниченные данные мониторинга МОБ у пациентов с ФЛ на фоне ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии терапии.

Цель работы. представить возможности интеграции МОБ в проспективном исследовании ВДХТ с ауто-ТГСК «FL-015».

Материалы и методы. в исследование включались ФЛ I–3A стадии t(14;18)+ с III–IV стадиями или II стадией с bulky. Лечение по протоколу «FL-015» включало: 4 R-CHOP, 2 R-DHAP и BeEAM с ауто-ТГСК. Оценка МОБ проводилась в периферической крови (ПК) и/или костном мозге (КМ) после 4 курсов R-CHOP, перед сбором ГСК, после окончания протокола «ФЛ-015» и далее каждые 6 месяцев в период поддерживающей терапии или наблюдения. Для определения МОБ проводили исследование В-клональности



Рис.

по генам IGH (ПЦР-IGH) методом мультиплексной ПЦР (качественно) и перестроек BCL2::IGH (MBR, mcr) методом ПЦР в реальном времени (количественно).

Результаты и обсуждение. С 2015 г. в исследование были включены 52 пациента, из них у 38 был доступный материал для исследования. Количественная оценка МОБ у пациентов, получавших терапию до 2022 г., проводилась ретроспективно. У 35 (95%) из 38 больных был выявлен клональный маркер для оценки МОБ, при этом у 13 (81%) из 16 пациентов с отрицательным результатом ПЦР-IGH, молекулярный маркер был выявлен при ПЦР-BCL2::IGH (табл.). У 80% пациентов без гистологического вовлечения КМ определялась персистенция BCL2::IGH+ опухолевых клеток. После 4 курсов «R-CHOP» МОБ-статус была достигнута у 53% больных. После полного завершения протокола «ФЛ-2015» МОБ не выявлялась у 92% больных. По результатам многофакторного анализа положительный МОБ-статус перед заготовкой ГСК оказался прогностически неблагоприятным независимым предиктором прогрессии и рефрактерности. Положительный МОБ-статус был неблагоприятным прогностическим признаком (hazard ratio >1) для выживаемости без прогрессирования (ВБП) (рис.).

Заключение. Представленные данные подтверждают потенциальную прогностическую ценность оценки МОБ у пациентов, получающих ВДХТ. Независимым предиктором неблагоприятного исхода является сохранение МОБ+ статуса перед заготовкой ГСК. Учитывая, что у пациентов после ВДХТ наблюдается быстрый клиренс опухоли из крови и костного мозга, оценка МОБ должна

проводится высокочувствительными количественными методами такими как ПЦР в реальном времени.

Таблица 1. Результаты ПЦР-оценки МОБ

Пациенты	N	%
Пациенты с молекулярным маркером:		
IGH+	21	57%
BCL2::IGH+	34	92%
Пациенты МОБ-отриц. после 4 R-CHOP*	20	53%
Пациенты МОБ-отриц. до заготовки ГСК*	13	62%
Пациенты МОБ-отриц. <u>после</u> окончания терапии*	35	92%

*У части больных с выявленным молекулярным маркером образцы для анализа были недоступны

Смыкова О. Г., Федорова Л. В., Лепик К. В., Чекалов А. М., Кондакова Е. В., Стельмах Л. В., Байков В. В., Михайлова Н. Б., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

НИВОЛУМАБ-СОДЕРЖАЩИЕ РЕЖИМЫ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМой

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Введение. Первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ) представляет собой редкую и агрессивную неходжкинскую лимфому. Пациенты с резистентной и рецидивирующей (р/р) ПМВКЛ имеют крайне неблагоприятный прогноз. Результаты химиотерапии остаются неудовлетворительными, и 2-летняя общая выживаемость не превышает 15–29%. В патогенезе ПМВКЛ играет важную роль экспрессия лигандов программируемой клеточной гибели 1, которая встречается в 30–80% случаев. Таким образом, применение ниволумаба может повысить эффективность терапии р/р ПМВКЛ.

Цель работы. Оценить эффективность иммунотерапии на основе ниволумаба у пациентов с р/р ПМВКЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 49 пациентов с р/р ПМВКЛ. Медиана возраста составила 31 (18–57) год. Медиана количества линий предшествующей терапии — 3 (2–5) линии. Большинство пациентов 82% (n=40) имели первично резистентное течение лимфомы. Стадия III-IV была у 65% (n=32) пациентов, ECOG 2–3 у 37% (n=18) пациентов, массивное опухолевое образование (bulky) у 43% (n=21) пациентов. Пациенты получали терапию ниволумабом в следующих режимах: ниволумаб в комбинации

с химиотерапией (Ниво+ХТ) — 31 пациент, в комбинации с брентуксимабом ведотином (Ниво+БВ) — 12 пациентов, монотерапия ниволумабом — 6 пациентов. Анализ проводился в RStudio (v2022.07.2).

Результаты и обсуждение. Во всей группе пациентов, получивших ниволумаб в разных режимах, объективный ответ (ОО) на терапию составил 59% (n=29): полный ответ (ПО) был достигнут у 41% (n=20), частичный ответ (ЧО) — у 18% (n=9) пациентов. В группе Ниво+ХТ — ОО 58%, ПО 42%, в группе Ниво+ БВ — ОО 67%, ПО 33%, в группе монотерапии ниволумабом — ОО 50%, ПО 50%. При медиане наблюдения 18 месяцев, 2-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 55,3% (95% ДИ, 20–72), медиана ОВ — не достигнута; 2-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 40,4% (95% ДИ, 13–54), медиана ВБП — 8,7 месяцев. В группе пациентов, которые достигли ОО, 2-летняя ОВ и ВБП составили 71% (95% ДИ, 45–83) и 54% (95% ДИ, 26–68), соответственно. Иммунные нежелательные явления 3–4 степени были выявлены у 8,2% пациентов.

Заключение. Ниволумаб в различных режимах продемонстрировал эффективность у пациентов с р/р ПМВКЛ. Эти результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на поиск наиболее оптимальных комбинаций с ниволумабом.

Снежко И. В.¹, Бурнашева Е. В.¹, Шатохин Ю. В.¹, Мацуга А. А.¹, Зельцер А. Н.¹, Харитонова М. В.¹, Бурцева Е. А.¹, Осипьян Э. Г.¹, Кузуб Е. И.¹, Куцмелова В. Ю.², Сергиенко Н. А.³

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ С ТРАНСФОРМАЦИЕЙ В ОСТРЫЙ МОНОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ПАЦИЕНТКИ С МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ ВАЛЬДЕНСТРЕМА

¹ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ, ²ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», ³ГБУ РО «ГБСМП им. В.И. Ленина» в г. Шахты, Россия

Введение. Наличие у одного пациента метасинхронных и синхронных опухолей, 2-х гематологических заболеваний, особенно на фоне циторедуктивной терапии алкилирующими препаратами, все чаще встречается в клинической практике. Как правило, кожные поражения наиболее часто встречается при ОМЛ М-5 варианте, у 10% пациентов с ХММЛ, и связаны с прогрессированием заболевания до ОМЛ.

Цель работы. На клиническом примере показать особенности диагностики сочетания макроглобулинемии Вальденстрема (МВ) и миелоидной саркомы.

Материалы и методы. В основу положена характеристика заболевания у пациентки 66 лет с данной патологией.

Результаты и обсуждение. Пациентке в возрасте 60 лет на основании наличия моноклонального парапротеина (IgM каппа

типа — 49 г/л), в миелограмме лимфоцитоза 61,6%; плазматических клеток — 6% диагностирована МВ. Проводились курсы ПХТ по схемам бортезомиб+дексаметазон — 2, ритуксимаб+флударабин+дексаметазон — 2, флударабин+циклофосфамид — 5. В течение 4 лет медленное прогрессирование заболевания (прирост уровня парапротеина). При резком его повышении с 8,7 г/л до 36,4 г/л выявлены моноцитоз (49%, $2,8 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ 68 мм/час, гиперпротеинемия 103,1 г/л, гепатоспленомегалия (печень — 160×75 мм, селезенка — 147×60 мм); в миелограмме моноциты — 2,4%, лимфоциты — 7,0%, плазматические клетки — 3,0%. Терапия Chl-P осложнилась обострением герпесвирусной инфекции, на фоне 6 курсов RB достигнута нормализация уровня общего белка, регрессировали слабость, геморрагический синдром, парестезии в дистальных отделах конечностей, достигнута ЧР при сохранении моноцитоза в крови. Спустя год отмечено появление множественных высыпаний по всему телу розоватого цвета округлой формы, различного диаметра, незначительно возвышающихся над поверхностью кожи (папулы), незудящих, диаметром

5–15 мм, тромбоцитопении $68 \times 10^9/\text{л}$, моноцитоза — 55–75%; общий белок — 68,9 г/л, ЛДГ — 498 ЕД/л. При ИФТ периферической крови — 0,8% клеток с экспрессией мембранного антигена CD34⁺ (CD34-HLA DR⁺CD14⁺CD15⁺CD11c⁺CD64⁺CD65⁺CD11b⁺МРО суt⁺CD71⁺сD19⁺CD235a⁺). В миелограмме моноциты-67,2%; бласты — 14,2% крупных размеров (ОМЛ М-5). При ГА и ИГХ кожных высыпания — клетки опухоли экспрессируют LCA, CD15, Myeloperoxidase, CD68, CD4, CD56, высокая пролиферативная активность; морфологическая картина и иммунофенотип клеток инфильтрата более всего соответствуют миелоидной саркоме/острому миелоидному лейкозу с поражением кожи. Диагностирован ХММЛ, трансформация в острый монобластный лейкоз с внекостномозговыми очагами. Проводилась терапия малыми дозами цитарабина. Пациентка погибла.

Заключение. Необходима верификация новых клинических и лабораторных проявлений у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной системы, особенно в случаях их нетипичности для имеющейся патологии.

Снежко И. В., Шатохин Ю. В., Бурнашева Е. В., Мацуга А. А., Кузуб Е. И., Бурцева Е. А., Осипьян Э. Г., Рябикина Е. В., Дегтерева Е. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЕМТУЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ДИФFUЗНОЙ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ CD20⁺, ALK⁺, CD30⁺ ЛИМФОМЫ

ФГБОУ ВО «РостГМУ»

Введение. Диффузная анапластическая крупноклеточная CD20⁺, ALK⁺, CD30⁺ лимфома — редкая агрессивная периферическая Т-клеточная НХЛ, представляющая трудности в лечении.

Цель работы. На клиническом примере показать эффективность алемтузумаба с курсами СНОР в лечении диффузной анапластической крупноклеточной CD20⁺, ALK⁺, CD30CD лимфомы при сроке наблюдения 16 лет.

Материалы и методы. Представлена история болезни пациентки с диффузной анапластической крупноклеточной CD20⁺, ALK⁺, CD30⁺ лимфомы, ремиссией 15 лет после терапии моноклональным анти-CD52 антителом алемтузумаб (кемпас) в сочетании со схемой СНОР.

Результаты и обсуждение. Заболела в возрасте 29 лет, когда в 2006 г. появились боли в левой нижней конечности, усиливающиеся при ходьбе. По поводу остеомы проведена расширенная биопсия левой подвздошной кости, однако сохранялись 2 очага деструкции. Спустя 3 мес в клинике Австрии по поводу фиброзной дисплазии проведена расширенная биопсия с вылущиванием очага и наложением костным цементом. Спустя 8 мес нарастает интенсивный болевой синдром, при МРТ исследовании — объемное новообразование мелких тканей левого тазобедренного сустава, очаговые изменения видимых костей таза с обеих сторон. Затем отмечается быстрый рост лимфатических узлов левой паховой и подвздошной областей

с компрессией сосудов, развитием тяжелого лимфостаза левой конечности. Прогрессирует интоксикационный синдром, нарастает тяжесть состояния. При гистоанализе, ИГХ-диффузная анапластическая крупноклеточная CD20⁺, ALKCD, CD30CD лимфома. Курсовая ПХТ по схеме СНОР, затем монотерапия алемтузумабом 30 мг 7 введений безуспешны, нарастает тяжесть состояния. В дальнейшем проведение off label 4 курсов ПХТ по схеме алемтузумаб 30 мг 2 раза в неделю трижды + СНОР на фоне интенсивной сопроводительной терапии с поддержкой гранулоцитарными колониестимулирующими факторами, глюкокортикостероидами, антибактериальными, противогрибковыми препаратами привело к полному регрессу симптоматики. Течение заболевания осложнилось выраженными остеопоретическими поражениями костей скелета с интенсивным болевым синдромом, проводилась многократная терапия бисфосфонатами, в течение 5 лет прием стронция ранелата гидрата (бивалос). При динамическом наблюдении состояние пациентки удовлетворительное, проводится симптоматическая терапия, пациентка активна, трудоспособна.

Заключение. При агрессивном течении диффузной анапластической крупноклеточной CD20⁺, ALKCD, CD30⁺ лимфомы в режиме off label высокую эффективность показала схема моноклональным анти CD52 антителом алемтузумаб (кемпас) в сочетании со схемой СНОР, что повлекло длительную ремиссию заболевания.

Снежко И. В.¹, Шатохин Ю. В.¹, Ищенко И. В.², Кудинова Э. Е.², Козаченко Я. В.², Сенченко А. А.², Рябикина Е. В.¹, Дегтерева Е. В.¹

К ВОПРОСУ О ГЕМОТРАНСFUЗИОННОЙ ТАКТИКЕ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ У ДОНОРА АНТИГЕНА D СЛАБЫЙ

¹ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ²ГБУ РО «СПК»

Введение. Большая часть резус-положительных (Rh (+)) лиц экспрессируют достаточное количество антигенных детерминант, содержащих все эпитопы. Однако у ряда лиц (не более 1% в европейской популяции) количество антигенных детерминант снижено в 3–10 раз при отсутствии структурных изменений, что обозначается как антиген D слабый (АГDс). В России Rh-принадлежность крови доноров тестируется с двумя реактивами: анти-D IgM и анти-D IgG. Анти-D IgG содержит дополнительные антитела, которые обеспечивают выявление у донора не только АГD, но и АГDс, который выявляется желатиновым методом и в непрямом антиглобулиновом тесте.

Цель работы. Изучить частоту выявления АГDс у доноров ГБУ Ростовской области «Станция переливания крови». Проанализировать результаты гемотрансфузий в стационарах города и области эритроцитсодержащих компонентов с АГDс.

Материалы и методы. Статистика результатов определения Rh-принадлежности доноров ГБУ РО «СПК».

Результаты и обсуждение. Подтверждение групповой и Rh-принадлежности на ГБУ РО «СПК» проводится на автоматических

иммуногематологических анализаторах. Всего было проведено определение групповой и Rh принадлежности в 2018 г. у 17 982 лиц, в 2019 г. — у 18121, в 2020 г. — у 18 244, в 2021 г. — у 18369, в 2022 г. — у 19131. Rh(–) принадлежность выявлена соответственно по годам: у 1284; 1208; 1303; 1312; 1366 доноров. Наличие АГDс и процентное отношение к общему числу доноров составило: 139 — 0,77%, 144–0,79%, 149 — 0,82%, 155 — 0,84%, 159 — 0,83% (от 0,77 до 0,84%), что соответствует европейским данным. Переопределение групповой и Rh-принадлежности как у реципиента, так и у донора перед трансфузией для профилактики иммунной несовместимости в клинической практике является обязательной процедурой каждого трансфузиолога. Порядок определения Rh-принадлежности у реципиента утвержден Приказом МЗ РФ от 20.10.2020 г. № 1134н. Что в реальности? Были проанализированы результаты гемотрансфузий, проводимых в ЛПУ Ростова-на-Дону и Ростовской области. Маркированные как Rh(+) эритроцитсодержащие компоненты крови донора с АГDс трактовались врачами как Rh⁺ при определении моноклональными антителами IgM на плоскости (так как реакция агглютинации может

проходить с разной степенью выраженности, что затрудняет выявление АГ Dc), что приводило к отказу от трансфузий в стационарах. В результате чего эритроцитарные компоненты не использовались и возвращались обратно в ГБУ РО «СПК» в 80–90% случаев.

Заключение. Так как лечащий врач клинического отделения не имеет квалификации по клинической лабораторной диагностике

и не может выявить слабые варианты антигена D при проведении прикроватной проверки Rh-принадлежности донора с применением моноклональных антител (реактив цоликлон анти-D супер), Rh-принадлежность донора ошибочно трактуется как отрицательная. Исходя из этого, считаем нецелесообразным проводить повторное определение Rh-принадлежности донорской крови перед трансфузией.

Снежко И. В.¹, Шатохин Ю. В.¹, Мацуга А. А.¹, Бурнашева Е. В.¹, Бурцева Е. А.¹, Осипьян Э. Г.¹, Кузуб Е. И.¹, Куцмелова В. Ю.², Комарцева Е. Ю.³, Каплина А. А.³, Козырева В. А.³, Милованова О. В.³, Лапина Е. С.³, Смирнова А. С.³, Переудина И. А.³, Ефимова С. В.³, Переймак Г. А.³, Широкова З. А.³

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия, ²ГБУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», ³ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

Введение. В настоящее время беременность не является противопоказанием при гемобластозах и лимфопролиферативных заболеваниях; актуальной является персонализированная тактика ведения беременности.

Цель работы. Анализ ведения беременности при эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ), остром лейкозе (ОЛ), лимфоме Ходжкина (ЛХ).

Материалы и методы. Под наблюдением находились 7 беременных с ЭТ, 2 — с ОЛ, 2 — с ЛХ.

Результаты и обсуждение. У 7 беременных с ЭТ проведено исследование и подготовка на прегравидарном этапе, прием тромбоацс 100 мг и фолиевой кислоты 400 мкг, во время беременности — терапия эноксапарином натрия в дозе 0,4 мл п/к во время беременности и 6 недель после родов, тромбоацс 100 мг, у 5 — α -интерферонотерапия; у 2-х ввиду отсутствия тромбоцитоза препарат не назначался. Снижение уровня Plt до $(225 \pm 45) \times 10^9/\text{л}$ спустя 4 недели у 3-х позволило отменить интерферон. Родоразрешение путем кесарева сечения, дети здоровы. ЛЖ верифицирована у 1 пациентки на 14-й неделе, I стадия, без прогрессирования, что позволило родоразрешить в сроке 37 нед, далее проведение курсов АВВД с достижением ремиссии. У 2-й — ЛХ диагностирована в сроке 28 недель, ПВ стадия, прогрессирование, в связи с отказом от прерывания проведен курс ПХТ по схеме ВЕАСОРР, родоразрешение в сроке 32 недели, далее полное обследование

согласно протоколу, продолжена терапия по схеме ВЕАСОРР-14. Диагноз острого промиелоцитарного лейкоза установлен на сроке беременности 27–28 недель (транслокация (15;17)(q22;q21) в 40% интерфазных ядер; в половине признаки хромосомных аберраций с разрывом региона 17q21). Клинико-гематологическая ремиссия достигнута после индукционного курса по программе AIDA, досрочное родоразрешение на сроке 31 неделя. Ребенок растет и развивается. В послеродовом периоде терапия согласно протоколу AIDA, далее — поддерживающая, пациентка в ремиссии. У 2-й — острый миеломнобластный лейкоз, ребенок погиб на 2-е сутки после родов, ремиссия на схеме 7+3 не достигнута.

Заключение. Благодаря расширению показаний к пролонгированию беременности при гемобластозах и лимфопролиферативных заболеваниях, а также современным схемам терапии, выросли шансы на сохранение жизни ребенку и матери, достижение ремиссии заболеваний. При наличии ЭТ беременность должна быть планируемой, в качестве антитромботической терапии показано использование низкомолекулярных гепаринов, низкодозированного аспирина; терапия α -интерферонами проводится в зависимости от уровня Plt и не влияет на течение беременности. Тактика при ЛХ определяется стадией заболевания и сроком беременности. При остром лейкозе показана полихимиотерапия по стандартным схемам, прогноз определяется вариантом заболевания.

Солдатов Г. С., Ахмедова Ф. Д., Емельянова Е. П., Николаева В. Д., Раупова М. Х.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОСЛЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ И В ПЕРИОД КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

Введение. Лимфопролиферативные заболевания представлены двумя большими группами: лимфома Ходжкина и Неходжкинские лимфомы. Лимфома Ходжкина чаще всего диагностируется в возрасте от 20 до 34 лет, средний возраст смерти составляет 68 лет из-за более высокой выживаемости среди молодых пациентов. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза неходжкинской лимфомы составляет 67 лет, а средний возраст смерти — 76. Основными методами лечения лимфом остаются полихимио- и лучевая терапия, позволяющие достичь стойкой клинико-гематологической ремиссии (КГР). Однако негативные последствия химиолучевой терапии остаются обсуждаемым вопросом и по сей день. В связи с этим оценка качества жизни пациента и наличие жалоб на другие системы органов играют большое значение для целесообразности назначения поддерживающей терапии.

Цель работы. Оценить качество жизни и распределение соматических жалоб у больных с лимфопролиферативными заболеваниями до химиотерапии и в период КГР.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 34 пациента с лимфопролиферативными заболеваниями. Данные пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу составили пациенты с КГР от 1 до 5 лет ($n=14$), перенесшие химиотерапию. Вторую группу составили пациенты с КГР более 5 лет ($n=12$). Третью группу (группа сравнения) составили пациенты с впервые выявленным диагнозом, не получавшие ранее полихимиотерапию ($n=8$). Все пациенты были опрошены на наличие соматических жалоб, им проводилось антропометрическое

исследование с подсчетом индекса массы тела (ИМТ), а также оценивалось качество жизни с использованием анкеты SF-36.

Результаты и обсуждение. Анализ частоты встречаемости соматических жалоб среди 3 групп показал, что такие жалобы, как слабость, повышение температуры тела, озноб, потливость и головные боли достоверно чаще встречались в группе пациентов до полихимиотерапии ($p<0,05$). Однако у пациентов в ремиссии (группы 1 и 2) достоверно чаще встречались жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта: нарушение стула, отрыжка, изжога, метеоризм ($p<0,05$). Достоверно значимой разницы между ИМТ 1, 2 и 3 групп выявлено не было: $24,64 \pm 4,38$ кг/м², $24,28 \pm 4,17$ кг/м², $22,01 \pm 1,52$ кг/м² соответственно ($p>0,05$). Анализ результатов опросника качества жизни SF-36 выявил, что пациенты 1 группы имели достоверно более высокие значения качества жизни, чем пациенты 3 группы $68,23 \pm 8,95$ у.е. и $52,07 \pm 10,90$ у.е. соответственно ($p<0,05$). Пациенты группы 2 набрали самое большое количество баллов среди всех исследуемых групп $82,31 \pm 15,40$ у.е. ($p<0,05$).

Заключение. Онкогематологические больные подвержены сильному психофизическому стрессу, связанному с принятием диагноза, курсами полихимиотерапии и их последствиями. Однако, несмотря на значительное улучшение качества жизни после достижения КГР пациенты продолжают беспокоить состояния, в частности желудочно-кишечного тракта, требующие реабилитационной терапии. Внедрение в терапевтическую практику реабилитационных протоколов для пациентов в КГР повысит качество жизни таких пациентов.

Солдатова Г. С.¹, Поспелова Т. И.¹, Агеева Т. А.¹, Бгатов Н. П.², Петров В. Б.³, Петухова А. В.³, Алхажали Я. Ж.³, Емельянова Е. П.¹, Николаева В. Д.¹, Ахмедова Ф. Д.¹

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», ²НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ИЦиГ СО РАН, ³ГБУЗ НСО «Центральная клиническая больница», Новосибирск, Россия

Введение. В последние годы улучшение результатов лечения больных гемобластомами обусловлено усилением химиотерапевтических программ, чем достигается индукция апоптоза в опухолевых клетках, при этом происходит повреждение и быстро пролиферирующих тканей, к которым относятся слизистые оболочки желудка (СОЖ). Влияние полихимиотерапии (ПХТ) на нормальные быстро пролиферирующие ткани и их состояние в период ремиссии изучено недостаточно.

Цель работы. Изучить морфофункциональное состояние желудка у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) в период ремиссии заболевания.

Материалы и методы. Изучено клиничко-функционально-морфологическое состояние желудка у 97 больных ЛХ: до ПХТ (1 группа), в период клиничко-гематологической ремиссии (КГР), продолжительность которой колебалась от 3 мес до 6 лет, а количество курсов ПХТ — от 6 до 15 (2 группа) и эти же больные после реабилитационной терапии (3 группа). Проведены программы ПХТ — АВВД, ВЕАСОРР, СВРР. Контролем служили пациенты, никогда не получавшие химиотерапевтического лечения, но имевшие тот же возраст, нерезко выраженные диспепсические жалобы, что и больные ЛХ. Проводилась ЭФГДС с биопсией СО желудка и изучением ее структурных элементов, ультраструктурные изменения с помощью электронно-микроскопического исследования, рН-метрия, частота встречаемости пилорического геликобактера (НР) морфологическим и уреазным методом.

Результаты и обсуждение. Симптомы желудочной диспепсии выявлены у 61,1% больных до ПХТ, у 81% в период КГР. При эндоскопическом исследовании желудка у больных 1 группы изменения не отличались от группы контроля, во 2 группе преобладали явления

антрального гастрита (81%) с атрофией СОЖ (55,7%), в 4 раза чаще было выявлено снижение кислотообразующей функции (КОФ) желудка по данным краткосрочной рН-метрии. Морфологически воспалительно-клеточная инфильтрация была преимущественно лимфоцитарной с небольшим количеством плазматических клеток и редких гистиоцитов, преобладала минимальная и умеренная степень хронического воспаления, выраженная активность воспаления была у 64,6% больных. У всех пациентов 2 группы был выражен склероз базальной пластинки и ее сосудов, а в собственной пластинке имел диффузный и очаговый характер. Частота выявления НР была одинаковой как в 1 группе, так и в группе контроля (77,8%), снижаясь после ПХТ до 53,2%. Проведение реабилитации с включением 3-компонентной эрадикационной терапии по поводу НР снизило частоту симптомов диспепсии до 50,6%, активность воспаления, которую выявляли только у 41,8% больных, снизилась частота встречаемости НР до 38%, но прогрессировали явления атрофии СОЖ и фиброза. При электронной микроскопии регистрировали дистрофические изменения цитоплазматического матрикса в базальной части клеток, значительное снижение высоты и регулярности расположения микроворсинок, отмечено сниженное количество прикрепленных и свободных полисомальных рибосом, что свидетельствовало о снижении процессов регенерации в СОЖ.

Заключение. Курсы ПХТ у больных ЛХ формируют необратимые процессы в СОЖ, сопровождающиеся нарастанием глубоких и стойких морфофункциональных нарушений, и требуют повторных курсов реабилитационной терапии для устранения и предупреждения прогрессирования атрофии.

Солдатова Е. С., Рожков Е. В., Рожкова Н. С.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ ПУЛИРОВАННОГО, ПРИГОТОВЛЕННОГО РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ

КГБУЗ «Краевая станция переливания крови»

Введение. В КГБУЗ «КСПК» применяются различные методы получения концентрата тромбоцитов (КТ), в том числе пулирование лейкотромбослов (ЛТС), с последующей экстракцией КТ, а также с 2022 г. пулирование промежуточных доз тромбоцитов (ПДТ), приготовленных с помощью автоматизированной системы переработки крови «Reveos» (Terumo BCT, США). Пулированные тромбоциты обладают рядом преимуществ: низкая себестоимость (фактически продукт получается из отходов переработки цельной крови); меньшая частота аллергических и других трансфузионных реакций; возможно, более высокая эффективность (сокращается риск переливания дисфункциональных тромбоцитов); гипотетический риск передачи инфекций из-за множественного донорского воздействия нивелируется при использовании инактивации патогенов.

Цель работы. Провести сравнительную оценку КТ пулированного, приготовленного различными методами.

Материалы и методы. Отделом контроля безопасности донорской крови и её компонентов проанализированы результаты исследований КТ пулированного из ЛТС, а также из ПДТ, заготовленных на аппарате «Reveos» за 2022–2023 гг. в количестве 166 образцов. Образцы разделены на группы в зависимости от количества ЛТС/ПДТ, вошедших в пул: из 4-х и из 5.

Результаты и обсуждение. При рассмотрении результатов было отмечено, что пулирование 5 ЛТС по классической методике позволяет получить в среднем $355,6 \pm 8,9$ клеток в готовом продукте, тогда как пулирование 5 ПДТ по методике «Reveos» несколько увеличивает финальное количество клеток, а именно $364,3 \pm 10,9$ клеток.

Более выраженные отличия отмечены в группе пулирования 4 ЛТС $260,9 \pm 16,8$ и при пулировании 4 ПДТ $303,1 \pm 11,8$ клеток.

Заключение. Пулирование ЛТС происходит вслепую, по 4 или 5 доз, так как нет информации о содержании тромбоцитов в крови у доноров перед донацией. Ранее в КГБУЗ «КСПК» выполнялась работа по исследованию «исторической концентрации тромбоцитов» и её применению при пулировании ЛТС, что дает значительное увеличение выхода тромбоцитов в готовом продукте. Приведенная методика отбора ЛТС от доноров с известным количеством тромбоцитов до донации трудоемка и влечет за собой снижение количества доноров ЛТС в связи с наблюдаемой тромбоцитопенией различной степени у 27,1% доноров в г.Хабаровске. Для сравнения, методика пулирования ПДТ является менее трудоемкой в связи с сокращением ручных этапов производства и позволяет прогнозировать уровень тромбоцитов на основе индекса выхода тромбоцитов (PYI), определенном системой «Reveos» в процессе фракционирования, что дает возможность готовить пулы тромбоцитов близкие по количеству клеток, объединяя 2–3 ПДТ с наименьшим значением PYI и 2–3 ПДТ с наибольшим. Технология «Reveos» позволяет получить наиболее стандартизированную терапевтическую дозу КТ пулированного и большую по количеству клеток в сравнении с классической методикой пулирования ЛТС. PYI при пулировании заменяет собой необходимость в исследовании количества тромбоцитов у донора до донации, позволяя отобрать для пулирования большее количество доноров и максимально раскрыть донорский потенциал, что в свою очередь дает возможность повысить устойчивость службы крови к современным меняющимся условиям повседневной деятельности.

Соловкова Н. Р., Сараева Н. О.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИЗАТУКСИМАБСОДЕРЖАЩЕГО ТРИПЛЕТА У ПАЦИЕНТА С РЕЦИДИВОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ПОСЛЕ АУТО-ТГСК

ГБУЗ «Иркутская областная ордена «Знак Почета» клиническая больница»

Введение. Переход тлеющей множественной миеломы (ММ) в симптоматическую, ее стремительное, агрессивное течение, возникновение рецидивов после трансплантации, а также рефрактерность к иммуномодулирующим препаратам, обуславливают необходимость применения таргетной терапии моноклональными антителами.

Цель работы. На примере клинического случая продемонстрировать эффективность применения изатуксимабсодержащего триплета у пациента с рецидивом ММ после ауто-трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материалы и методы. Пациент С. 1965 г. р, с 2018 года наблюдается с диагнозом «множественная миелома IIА ст. по Durie-Salmon, протекающая с секрецией IgG лямбда типа в крови, с распространенным остеодеструктивным процессом (диффузно-очаговые изменения позвонков шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника, клиновидная деформация тела позвонка L3)». Диагноз установлен на основании данных миелограммы (плазматические клетки 20%), наличия парапротеинемии (PIgG лямбда — 20,3 г/л), CRAB-синдрома (кальций — 2,77 ммоль/л, СКФ — 59 мл/мин, гемоглобин — 110 г/л, очаги деструкции в шейном, грудном, поясничном отделах позвоночника, клиновидная деформация тела позвонка L3). Пациент рассматривался как кандидат на ауто-ТГСК. С сентября 2018 г. по январь 2019 года проведено 5 курсов VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон), достигнут частичный ответ (ЧО). С 8 февраля 2019 года начат этап предтрансплантационной подготовки, проведен мобилизационный

режим «HDCY4,0/м²+G-CSF». Далее 21 февраля 2019 года — аферез периферических стволовых клеток (ПСК), набрано 4,5×10⁶/кг CD34⁺ кл. Ауто-ТГСК проведена в марте 2019 года, через 4 мес. констатирован очень хороший частичный ответ (ОХЧО). С июля 2019 года по октябрь 2022 года проводилась поддерживающая терапия по схеме RD (леналидомид, дексаметазон). В октябре 2022 года, через 44 месяца после трансплантации, на фоне поддерживающей терапии, был констатирован рецидив заболевания: гиперкальциемия (содержание кальция крови — 2,77 ммоль/л), нарастание почечной недостаточности (СКФ с 70 до 49 мл/мин), анемия (гемоглобин — 95 г/л), увеличение М-градиента в крови более, чем в 2 раза в течение 2 мес. (с 1,34 до 6,75 г/л). В связи с рецидивом заболевания, с ноября 2022 года начата терапия триплетом IsaPd (изатуксимаб + помалидомид + дексаметазон), которая проводится по настоящее время.

Результаты и обсуждение. Через 6 курсов терапии IsaPd констатирована полная ремиссия заболевания, подтвержденная результатами обследований: в миелограмме от июня 2023 года содержание плазматических клеток, составило 0%; в сыворотке крови и в моче парапротеин не обнаружен методом иммунофиксации. Полная ремиссия сохраняется по настоящее время.

Закключение. Таким образом, приведенный клинический случай демонстрирует высокую эффективность применения схемы IsaPd после ауто-ТГСК у пациентов с рецидивом ММ и рефрактерностью к леналидомиду.

Соловьева М. В., Соловьев М. В., Иругова Э. З., Арутюнян Н. К., Крайзман А. А., Мамаева Е. А., Старцев А. А., Абакумова А. В., Менделеева Л. П.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Костные боли являются одним из наиболее частых симптомов ММ и наблюдаются у 60–80% пациентов. По данным литературы в мире отмечается тенденция к снижению частоты болевого синдрома при ММ вследствие ранней диагностики гемобластоза и применения таргетной терапии.

Цель работы. Охарактеризовать болевой синдром при множественной миеломе в дебюте заболевания и на различных этапах терапии.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование с января 2019 по октябрь 2021 г. включено 105 пациентов с впервые диагностированной ММ (49 муж., 56 жен.) в возрасте от 26 до 83 лет (медиана 58,5 года). Диагноз устанавливали на продвинутой стадии заболевания у большинства пациентов (III стадия по ISS и D-S — 41% и 86% больных, соответственно). Патологические переломы определялись у 50,5% больных, наличие плазмочитом констатировано

у 64% пациентов. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Индукционная терапия всем больным проводилась бортезомибсодержащими схемами. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологических гемопоэтических стволовых клеток выполнена 44 больным.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных ММ

Параметры	Больные ММ, n=105 (%)
Наличие плазмочитомы	67 (64%)
Наличие патологических переломов	53 (50,5%)
Поражение почек (креатинин ≥177 мкмоль/л)	20 (19%)
Анемия	66 (63%)
Гиперкальциемия	30 (28,6%)
Стадия по Durie-Salmon (%) I / II / III	6/8/86
Стадия по ISS (%) I / II / III / нет данных	36 / 22 / 41 / 1

Таблица 2. Взаимосвязь болевого синдрома при ММ с некоторыми клинико-лабораторными параметрами

Параметры	Больные ММ		p
	с болевым синдромом (n=87)	без болевого синдрома (n=18)	
Патологические переломы			0,01
Есть	49	4	
Нет	38	14	
Плазмочитомы			0,0001
Есть	63	4	
Нет	24	14	
Гиперкальциемия			0,0014
Есть	30	0	
Нет	57	18	
III стадия по D-S			0,021
Есть	78	12	
Нет	9	6	
Анемия			0,79
Есть	54	12	
Нет	33	6	
Повышение активности ЛДГ			0,6134
Есть	42	10	
Нет	45	8	

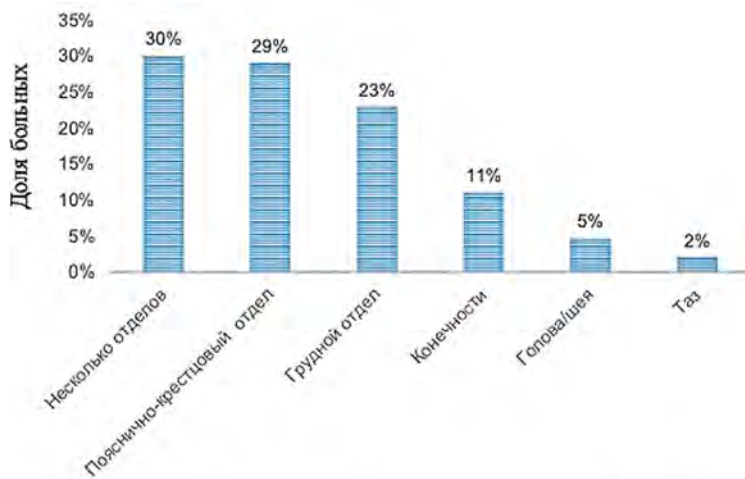


Рисунок 1 Локализация болевого синдрома в дебюте ММ

Результаты и обсуждение. Болевой синдром в дебюте ММ отмечался у 83% больных (87/105 пациентов). Наиболее часто боли локализовались одновременно в нескольких отделах позвоночника (30% больных), пояснично-крестцовом (29% случаев), грудном отделе (23%) (рис.). Медиана времени от начала боли до диагностики гемобластоза составила 120 дней. Потребность в анальгезии при диагностике ММ отмечена у 55% больных с болью. У пациентов с болевым синдромом по сравнению с больными без такового в дебюте ММ достоверно чаще выявлялись патологические переломы ($p=0,01$), плазмоцитомы ($p=0,0001$), гиперкальциемия ($p=0,001$), фиксировалась III стадия по D-S ($p=0,021$) (таблица 2). На этапе индукционной терапии 45% больных с болевым синдромом нуждались в обезболивающей терапии (преимущественно — наркотическими анальгетиками). Частота развития периферической токсической полинейропатии составила 35% (37/105). I, II и III степень полинейропатии зафиксирована у 30%, 62% и 8% больных, соответственно. В случае развития

полинейропатии II и III степени потребовалось снижение дозы бортезомиба (65%) или смена лечения (35%). Основным проявлением болевого синдрома на этапе ауто-ТГСК являлись боли в полости рта вследствие мукозита. Мукозит I–II степени отмечался у 75% больных, III–IV степени — в 25% случаев. Потребность в анальгезии отмечена у половины больных, получивших ауто-ТГСК.

Заключение. В условиях реальной клинической практики имеет место поздняя диагностика ММ — у 86% больных отмечена III стадия по D-S. Обращает на себя внимание высокая частота гиперкальциемии (28,6%). Болевой синдром в дебюте ММ наблюдался у 83% больных и достоверно чаще развивался у пациентов с патологическими переломами, плазмоцитомами, гиперкальциемией и развернутыми стадиями болезни. Периферическая токсическая полинейропатия на фоне индукционной терапии бортезомибом зафиксирована у 35% пациентов. Болевой синдром на этапе ауто-ТГСК обусловлен развитием мукозита различной степени выраженности.

Спицын В. К., Накостоев И. М., Чабаяева Ю. А., Давыдова Ю. О., Байтерякова О. Н., Теляшов М. А., Куликов С. М., Гальцева И. В., Гапонова Т. В.

ОЦЕНКА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФРАКЦИЙ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК ПОСЛЕ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОГО ХРАНЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Жизнеспособность ядросодержащих клеток (ЯСК) является важным показателем оценки качества трансплантата после криоконсервирования. По данным EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) она должна составлять не менее 50%. Данный показатель оценивается методом проточной цитометрии. Основными типами ЯСК, составляющими лейкоконцентрат, являются нейтрофилы, моноциты, лимфоциты и CD34⁺ клетки.

Цель работы. Оценить жизнеспособность различных фракций ЯСК после низкотемпературного хранения.

Материалы и методы. В анализ было включено 75 криоконтейнеров с лейкоконцентратом. Жизнеспособность всех ЯСК и их различных фракций оценивали методом проточной цитометрии с использованием красителя 7-аминоактиномицина D.

Результаты и обсуждение. С целью оценки жизнеспособности различных фракций лейкоконцентрата после низкотемпературного хранения был проведен регрессионный анализ уровней жизнеспособности нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и CD34⁺ клеток в зависимости от уровня всех жизнеспособных ЯСК криоконтейнере. Характеристики уровней жизнеспособности разных типов клеток в криоконтейнере после размораживания приведены в таблице (табл.). Уровень жизнеспособных нейтрофилов после размораживания существенно ниже уровня жизнеспособных клеток остальных популяций, при этом мы не обнаружили значимой ассоциации

уровня жизнеспособных нейтрофилов в контейнере с уровнем всех жизнеспособных ЯСК в контейнере (R -квадрат=0,2). Существует слабая ассоциация уровня CD34⁺ с уровнем жизнеспособных ЯСК (R -квадрат=0,34). Статистически значимых ассоциаций выживаемости различных фракций после размораживания мы не обнаружили. В среднем выживает 30,74% от их числа. В среднем доля жизнеспособных лимфоцитов составляет 83,63%, моноцитов 82,75%, CD34⁺ клеток 82,86%. Статистически значимых ассоциаций жизнеспособности различных фракций после размораживания мы не обнаружили.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что нейтрофилы значимо хуже переносят криоконсервацию. По всей видимости, на жизнеспособность различных популяций после криоконсервации влияют различные причины и делать предположения о жизнеспособности одних популяций на основании жизнеспособности других популяций нецелесообразно.

Таблица. Характеристики уровней жизнеспособности разных типов клеток в криоконтейнере после разморозки

Тип клеток	Кол-во образцов	Минимум	Медиана	Максимум	Среднее значение	Стандартное отклонение
Нейтрофилы	75	4,00	29,60	72,50	30,74	17,40
Моноциты	75	38,10	88,30	98,30	82,75	15,52
Лимфоциты	75	26,80	86,80	99,00	83,63	13,83
CD34 ⁺	75	16,30	90,70	99,50	82,86	19,43

Спицын В. К., Накостоев И. М., Чабаяева Ю. А., Давыдова Ю. О., Байтерякова О. Н., Теляшов М. А., Куликов С. М., Гальцева И. В., Гапонова Т. В.

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АБСОЛЮТНОГО ЧИСЛА CD34⁺ КЛЕТОК В ПАРЕ КРИОКОНТЕЙНЕР-СПУТНИК ПОСЛЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Криоконсервирование гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) — технологический процесс, включающий в себя добавление в трансплантат криоконсерванта, замораживание и последующее хранение при сверхнизких температурах (от -140 до -196 °C) с сохранением количественных и качественных характеристик клеток после размораживания. С целью контроля качества трансплантата мы замораживали аликвоты (спутники). До начала кондиционирования мы оценивали число жизнеспособных CD34⁺ клеток в спутниках, как наиболее значимой характеристики.

Цель работы. Сравнение показателей абсолютного числа CD34⁺ клеток в паре криоконтейнер — спутник после криоконсервирования. Оценка возможности делать заключение о трансплантате по результатам исследования его спутника.

Материалы и методы. В анализ были включены 52 пары криоконтейнеров с ГСК и соответствующих им спутников. Долю CD34⁺ клеток оценивали методом проточной цитометрии, для определения жизнеспособности ядросодержащих клеток (ЯСК) использовался краситель 7-аминоактиномицин D. Количество ядросодержащих клеток определяли с использованием автоматического гематологического анализатора.

Результаты и обсуждение. В результате анализа мы не обнаружили постоянной систематической ошибки при измерении числа CD34⁺ клеток в спутнике по отношению к криоконтейнеру, но есть серьезный разброс в этих величинах. По результатам регрессионного анализа числа CD34⁺ клеток в криоконтейнере и спутнике можно сделать вывод о том, что эти величины относительно хорошо

соответствуют друг другу (R -квадрат=0,52), нет смещения. При этом существует ряд наблюдений, в которых количество $CD34^+$ клеток по данным спутника было ниже допустимого для клинического использования в соответствии с протоколами трансплантации, однако это не было подтверждено исследованием данного показателя в криоконтейнере. Был проведен многофакторный анализ, при котором вывод о наличии аномальной пары криоконтейнер-спутник делается на основе анализа совокупности показателей. С помощью методов робастной регрессии было построено общее распределение признаков

и выделены наблюдения, выпадающие из общей зависимости. Было обнаружено порядка 10% аномальных пар криоконтейнер-спутник, то есть для 90% пар содержание спутника соответствует содержанию криоконтейнера в пределах существующей вариативности, а в 10% содержание спутника значительно отличается от содержания криоконтейнера, преимущественно в сторону снижения показателей.

Закключение. В 10% наблюдений абсолютное число $CD34^+$ клеток в паре криоконтейнер-спутник значительно различается, что не позволяет опираться только на данные спутника при оценке качества трансплантата.

Спицын В. К., Накостоев И. М., Чабаяева Ю. А., Давыдова Ю. О., Байтеркова О. Н., Теляшов М. А., Куликов С. М., Гальцева И. В., Гапонова Т. В.

ВЛИЯНИЕ ДОЛИ НЕЙТРОФИЛОВ В ЛЕЙКОКОНЦЕНТРАТЕ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ВСЕХ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК ПОСЛЕ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОГО ХРАНЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основными типами ядросодержащих клеток (ЯСК), составляющими лейкоконцентрат, являются нейтрофилы, моноциты, лимфоциты и $CD34^+$ клетки, при этом, разные фракции по-разному переносят низкотемпературное хранение. Нейтрофилы имеют самую низкую жизнеспособность после криоконсервирования. Одним из критериев оценки качества трансплантата по данным ЕВМТ (European Society for Blood and Marrow Transplantation) является жизнеспособность ядросодержащих клеток (ЯСК). Данный показатель оценивается методом проточной цитометрии и должен быть выше 50%.

Цель работы. Оценить жизнеспособность ЯСК после низкотемпературного хранения в зависимости от исходной доли нейтрофилов в лейкоконцентрате.

Материалы и методы. В анализ было включено 44 криоконтейнера с лейкоконцентратом с известной долей нейтрофилов от всех ЯСК до заморозки. Жизнеспособность всех ЯСК и их различных фракций оценивали методом проточной цитометрии с использованием красителя 7-аминоактиномицина D. Долю нейтрофилов определяли при помощи автоматического гематологического анализатора.

Результаты и обсуждение. Была исследована ассоциация доли живых ЯСК после размораживания лейкоконцентрата и доли

нейтрофилов до криоконсервирования. По результатам регрессионного анализа установлено, что доля жизнеспособных ЯСК ассоциирована с начальным содержанием нейтрофилов (R -квадрат=0,38). Сувеличением доли нейтрофилов в лейкоконцентрате уменьшается доля жизнеспособных ЯСК после низкотемпературного хранения. Это объясняется, по всей видимости тем, что нейтрофилы существенно хуже переносят заморозку по сравнению с другими фракциями. В среднем выживает 30,74% нейтрофилов, 83,63% лимфоцитов, 82,75% моноцитов, 82,86% $CD34^+$ клеток. Во всех контейнерах с жизнеспособностью ЯСК менее 50% исходная доля нейтрофилов была более 60% (рис. 1). При этом ассоциации жизнеспособности $CD34^+$ клеток от уровня нейтрофилов в исходном лейкоконцентрате не обнаружено (рис. 2). Можно предположить, что доля жизнеспособных ЯСК не всегда является объективным показателем качества трансплантата, так как не отражает жизнеспособность различных фракций и может объясняться высокой долей нейтрофилов в исходном лейкоконцентрате.

Закключение. Исходное содержание нейтрофилов в лейкоконцентрате является одним из факторов, влияющих на жизнеспособность ЯСК после низкотемпературного хранения, что стоит учитывать при оценке качества трансплантата. Ассоциации жизнеспособности $CD34^+$ клеток от уровня нейтрофилов в лейкоконцентрате не обнаружено.

рис. 1 Зависимость жизнеспособности ЯСК от доли нейтрофилов в лейкоконцентрате

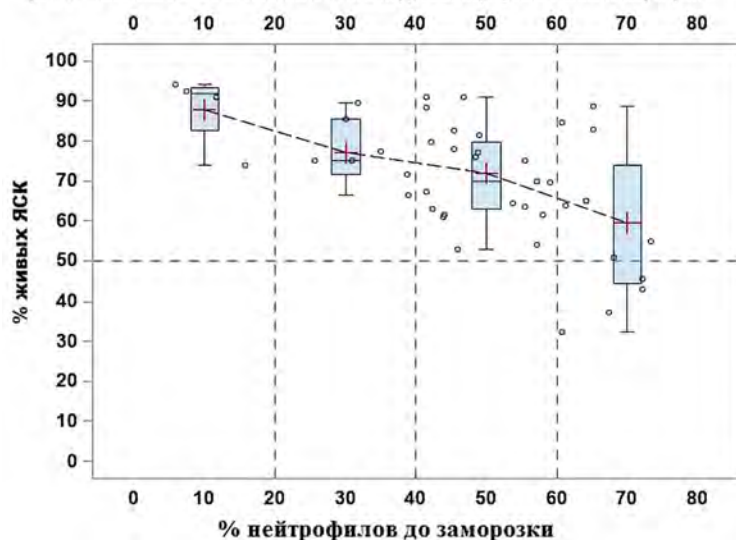
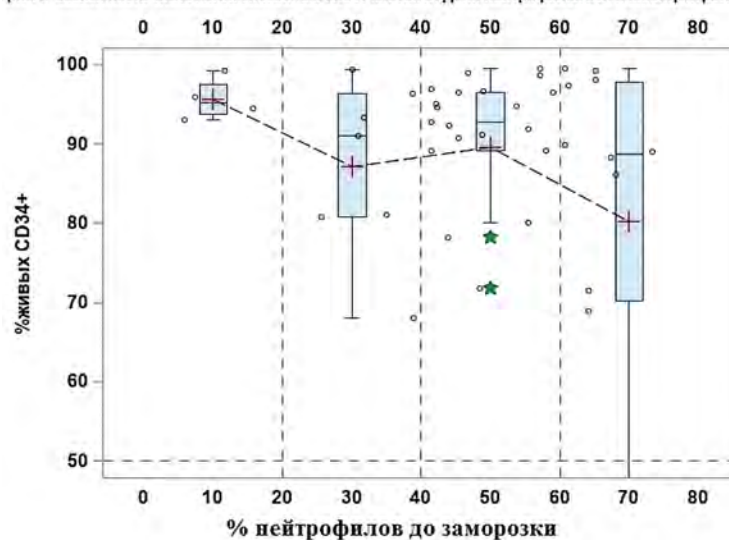


рис. 2 Зависимость числа жизнеспособных $CD34^+$ клеток от доли нейтрофилов в лейкоконцентрате.



Стародуб С. М.¹, Сидорова Ю. В.², Северина Н. А.², Бидерман Б. В.², Февралева И. С.², Глинщикова О. А.², Лукьянова И. А.², Судариков А. Б.²

NGS ПРИ ОМЛ: ВЫЯВЛЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *FLT3* И КЛОНАЛЬНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. При острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) выделяют два наиболее важных типа мутаций гена *FLT3*: *FLT3-ITD* и *FLT3-TKD*. Мутация *FLT3-ITD* (Internal Tandem Duplication) встречается

у 25–30% пациентов, представляет собой внутреннее тандемное удвоение в пределах экзонов 14 и 15 гена *FLT3*, соответствующих околомембранному домену белка. Мутации *FLT3-TKD* (Tyrosine Kinase

Domain) — это точечные мутации в тирозинкиназном домене, среди которых наиболее часто встречается мутация D835, обнаруживаемая с частотой 7–10%. В последние годы растет интерес именно к мутациям *FLT3-TKD*. Следует отметить, что у 1–12% пациентов с ОМЛ мутации *FLT3-ITD* и *FLT3-TKD* обнаруживаются одновременно. Согласно литературным данным, у этих пациентов может быть обнаружена резистентность к ингибиторам тирозинкиназ и некоторым цитостатикам. Золотым стандартом определения *FLT3-ITD* считается фрагментный анализ, который выявляет большинство вставок самой разной длины. Для определения мутаций *FLT3-TKD* применяют методы фрагментного анализа и аллель-специфичной ПЦР, которые выявляют точечные замены только в горячей точке D835, хотя спектр мутаций *FLT3-TKD* может быть существенно шире.

Цель работы. Определить роль секвенирования нового поколения (NGS) при исследовании мутаций гена *FLT3* в домене ТКД у первичных пациентов с ОМЛ.



Рис.

Материалы и методы. В исследовании использовали образцы костного мозга, полученные от пациентов с ОМЛ ($n=61$), наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в период с 2021 по 2023 г. В соответствие с классификацией ELN 2022 пациентам были присвоены группы риска: 14 — благоприятная, 33 — промежуточная, 14 — неблагоприятная. *FLT3-ITD* определяли методом фрагментного анализа, мутации *FLT3-TKD* — методом аллель-специфичной ПЦР (АС-ПЦР) и NGS (16, 17, 21 экзоны).

Результаты и обсуждение. Методом NGS у 22 (36%) пациентов были выявлены мутации *FLT3-TKD* и/или *FLT3-ITD*: только *FLT3-ITD* у 11 пациентов (18%), только *FLT3-TKD* у 6 пациентов (9,8%), одновременно мутации *FLT3-TKD* и *FLT3-ITD* у 5 пациентов (8,2%). Большинство (15 из 61 — 24,6%) пациентов с мутациями *FLT3-TKD* и/или *FLT3-ITD* были выявлены в группе промежуточного риска. На благоприятную и неблагоприятную группу приходилось 6,6% и 4,9% пациентов, соответственно. Большая часть мутаций *FLT3-TKD* пришлась на 21 экзон (Рис.1). Из них в положении D835 выявлено только 6 аминокислотных замен: 3 D835H, 1 D835V, 1 D835Y, 1 D835E. Интересно, что у 6 (9,8%) пациентов выявлялась субклональная гетерогенность по мутациям в ТКД домене *FLT3*: множественные клоны у 4 (6,5%), клоны с частотой мутантного аллеля $<5\%$ — у 2 (3,3%). Сравнение NGS и АС-ПЦР показывает, что последний метод выявляет существенно меньше мутаций. В нашей когорте пациентов только у 3-х были выявлены мутации *FLT3-TKD* методом АС-ПЦР: 2 D835H, 1 D835Y.

Заключение. NGS позволяет выявить широкий спектр мутаций в ТКД домене гена *FLT3* в том числе выявить носителей одновременно мутаций *FLT3-TKD* и *FLT3-ITD*, что позволяет уточнить риски возможной резистентности к ингибиторам тирозинкиназ. Множественный и низкопроцентный характер мутаций *FLT3-TKD* говорит о том, что мутация часто происходит на поздних этапах лейкогенеза и обеспечивает субклональную гетерогенность опухоли.

Старцев А. А., Панасенко М. Н., Соловьев М. В., Соловьева М. В., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Хышова В. А., Иругова Э. З., Дvirнык В. Н., Менделеева Л. П.

СОПОСТАВЛЕНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ И КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО БЕЛКА ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА VCAN У БОЛЬНЫХ ММ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Версикан (VCAN) — белок внеклеточного матрикса, экспрессирующийся преимущественно на стромальных клетках костного мозга и участвующий в процессах клеточной адгезии, пролиферации и миграции. Также было обнаружено, что при множественной миеломе (ММ) VCAN играет важную роль в трансформации нормальной плазматической клетки в клональную. Поверхностный домен VCAN расщепляется ферментами, циркулирует в крови и может быть обнаружен в сыворотке методом иммуноферментного анализа (ИФА). Однако патофизиологическая роль циркулирующего белка VCAN и взаимосвязь с клинико-диагностическими характеристиками у больных ММ практически не изучена.

Цель работы. оценить концентрацию циркулирующего VCAN у больных ММ и сопоставить с клинико-лабораторными параметрами в дебюте заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 64 больных (36-женщин, 28-мужчин) в возрасте от 26 до 80 лет (медиана 55) с впервые выявленной ММ. По ISS I ст. была определена в 35,9% случаев, II ст. — в 28,2%, III ст. — в 35,9%. По R-ISS наиболее часто диагностировали II ст. (51,6%), I и III ст. определялись в 23,4% и 25% случаев, соответственно. Концентрацию циркулирующего VCAN в сыворотке крови оценивали методом ИФА в дебюте заболевания. В качестве контроля использовали сыворотку крови 16 доноров. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS.

Результаты и обсуждение. Медиана концентрации белка VCAN у доноров составила 2163,9 нг/мл (1335,6–3086,5). Концентрация циркулирующего VCAN у больных ММ в дебюте заболевания была достоверно ($p=0,001$) выше: медиана — 3198,4 нг/мл (704,5–15194,4). В зависимости от содержания VCAN больные были распределены на 2 группы. I группа включала 29 больных (45,3%), у которых концентрация исследуемого белка не превышала донорских значений; во II группе было 35 больных (54,7%) с повышенным содержанием исследуемого белка в крови: диапазон значений от 3141,1

нг/мл до 15194,4 нг/мл (медиана 4708,7). Проведено сопоставление клинико-лабораторных параметров и детекции циркулирующего VCAN у больных ММ в дебюте заболевания (таблица). При обнаружении циркулирующего VCAN в сыворотке крови выявлялись следующие статистически значимые ($p<0,05$) зависимости — у больных

Таблица. Сопоставление клинико-лабораторных параметров и концентрации циркулирующего VCAN у больных ММ в дебюте заболевания

Параметры	Клинико-лабораторные показатели в зависимости от концентрации циркулирующего VCAN в крови (медиана, разброс значений)		Р-значение
	Нормальная ($n=29$)	Повышенная ($n=35$)	
DS (I/II/III)	8/21	2/33	0,024
ISS (I/II/III)	16/8/5	7/10/18	0,04
R-ISS (I/II/III)	10/14/3	5/19/11	0,049
Гемоглобин (г/л)	112 (65–146)	107 (66–143)	0,188
Концентрация общего белка (г/л)	90,8 (57–128)	93 (62–151)	0,548
Концентрация общего кальция (ммоль/л)	2,45 (1,23–2,84)	2,5 (2,1–3,31)	0,158
Концентрация креатинина (мкмоль/л)	70,2 (34–513)	93,1 (51–571)	0,03
Концентрация альбумина (г/л)	38,9 (25,4–51)	37,6 (22–46,5)	0,299
Активность ЛДГ (Е/л)	166 (73–634)	187 (71–694)	0,048
Концентрация β 2-микроглобулина (мг/л)	2,73 (1,44–38,8)	5,39 (2,2–41,5)	0,044
М-градиент (г/л)	26,9 (0–72,5)	35,4 (0–82,7)	0,474
Концентрация вовлеченной СЛЦ (мг/л)	151 (26,1 – 2975)	361 (14,1–354500)	0,002
Экскреция белка Бенс-Джонса (г/сут)	0,12 (0 – 10,8)	0,58 (0–4,62)	0,192
Плазматические клетки в миелограмме (%)	18 (0,4 – 63)	20,8 (0,8–91,6)	0,877
Частота выявления цитогенетических аномалий высокого риска (%)	24,1	34,3	0,041
Частота выявления костных плазмочитом (%)	51,6	59,9	0,304
Частота выявления ≥ 2 плазмочитом (%)	24,1	37,12	0,037
Частота выявления крупных плазмочитом >5 см (%)	30,1	26,7	0,362
Частота выявления внекостных плазмочитом (%)	0	14,3	0,034

из группы повышенной концентрации VCAN чаще диагностировались продвинутое стадии заболевания по DS, ISS и R-ISS ($p=0,024$; $p=0,04$; $p=0,049$, соответственно), выявлялись высокие показатели азотемии ($p=0,03$), отмечалась повышенная активность ЛДГ ($p=0,048$), более высокая концентрация вовлечённых СЛЦ ($p=0,002$) и β_2 -микроглобулина ($p=0,044$), что отражало активность опухолевого процесса. Нами также подробно оценивались маркеры поражения костной системы. У больных из группы с повышенной концентрацией

VCAN значимо чаще выявлялось ≥ 2 плазмцитом ($p=0,037$), а также экстрамедуллярные плазмцитомы ($p=0,034$).

Заключение. Повышенная концентрация циркулирующего VCAN детектируется в дебюте заболевания у 54,7% больных ММ. Выявлена достоверная взаимосвязь между повышенным содержанием исследуемого белка в крови и активностью опухолевого процесса, количеством плазмцитом, а также их экстрамедуллярным расположением в дебюте ММ.

Стаценко Т. П.¹, Коновалова А. А.¹, Гармаева Т. Ц.², Герасимова И. Р.¹, Зайцев Д. А.¹, Мулин М. О.¹, Менделеева Л. П.¹

ВОЗМОЖНОСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ СЕРВИСОВ ПРИ РАБОТЕ С АНАЛИТИЧЕСКИМИ ИНСТРУМЕНТАМИ ИНФОРМАЦИОННОГО ПОРТАЛА РОССИЙСКОГО ИНДЕКСА НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ (РИНЦ, eLibrary.ru)

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ФГАОУ ВО РУДН

Введение. РИНЦ (eLibrary.ru) — национальная библиографическая база данных научных публикаций российских авторов (более 12 млн публикаций и более 16 тыс научных журналов) с информационно-аналитической системой Science Index (SI), обеспечивающая научные исследования актуальной справочно-библиографической информацией, представленной двумя уровнями — библиографическим описанием и библиографическими ссылками, позволяющая осуществлять рейтинговые оценки периодических изданий для повышения результативности и эффективности деятельности научно-исследовательских организаций, их подразделений и авторов публикаций.

Цель работы. Практические возможности, значимость и роль библиографических видов работ на портале РИНЦ в рамках научно-организационной деятельности для поддержания прогрессивной динамики основных наукометрических показателей цитируемости и повышения рейтинга организации.

Материалы и методы. Информационно-аналитическая система SI РИНЦ включает целый ряд дополнительных сервисов для сотрудников научной библиотеки и представителей организации в РИНЦ. Наиболее важный из них касается поиска, определения и видов работ с большим информационным массивом неидентифицированных, непривязанных ссылок/цитирований в личных профилях авторов публикаций, напрямую влияющих на достижение качественного целевого показателя цитируемости — индекса Хирша: привязка ссылок, внесение изменений в описание цитирующей публикации, добавление новых библиографических описаний, к которым привязываются цитирования из списков литературы, проверка подлинности информации.

Результаты и обсуждение. При формировании репрезентативных сведений о цитируемости научных трудов организации проводили идентификацию всех неверно указанных цитирований с выяснением причины: неточности транслитерации, множественности иноязычных наименований, ошибок в названии научного произведения, указании фамилии автора, даты издания, типологической идентификации научного труда. По каждой неидентифицированной ссылке проводили поиск первоисточника. При ошибке в названии или фамилии автора, ссылку можно прикрепить через специальный сервис «Привязка ссылок к публикации». Все заявки на прикрепление поступали на проверку к библиографу eLibrary.ru. За 2022–2023 гг. отправлено более 600 заявок на прикрепление почти 3000 ссылок. Если обнаружена ошибка в указании года издания, типа публикации, то данное исправление возможно только через внесение изменений в цитирующую публикацию и через проверку оператором eLibrary.ru. Если ссылка неидентифицирована в связи с отсутствием публикации в профиле исследователя, то осуществляли поиск полного текста, а далее с использованием сервиса «Создать описание публикации на основе информации из ссылки» формировали новую запись и после ее подтверждения регистрировали привязку ссылки к первоисточнику.

Заключение. Прогрессивная динамика достигнутых значений индекса Хирша (114 единиц) отражает высокую долю цитирований созданного систематизированного архива публикаций организации, подтверждает важность и глубину библиографической работы с неидентифицированными ссылками/цитированиями большого объема данных.

Суборцева И. Н.¹, Меликян А. Л.¹, Куликов С. М.¹, Чабаяева Ю. А.¹, Гилязитдинова Е. А.¹, Новоселов К. П.², Князева Е. А.², Егорова А. С.², Степочкин И. С.², Королева Е. В.³, Сычева Т. М.⁴, Бельгесова В. П.⁵, Путинцева А. Ю.⁶, Сендерова О. М.⁷, Васильева И. В.⁸, Комарцева Е. Ю.⁹, Каплина А. А.⁹, Бахтина В. И.¹⁰, Михалев М. А.¹⁰, Черных Ю. Б.¹¹, Паровичникова Е. Н.¹

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МИЕЛОФИБРОЗОМ (ПЕРВИЧНЫЙ, ПОСТПОЛИЦИТЕМИЧЕСКИЙ, ПОСТТРОМБОЦИТЕМИЧЕСКИЙ) С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМИ СИМПТОМАМИ В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница», ³ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», ⁴ГБУЗ «Астраханская областная Александрo-Мариинская клиническая больница», ⁵ГБУЗ Астраханская областная Александрo-Мариинская клиническая больница, ⁶ГБУЗ Омской области «Городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.», ⁷ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», ⁸МБУЗ «Центральная городская больница № 7», ⁹ГБУЗ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», ¹⁰Красноярский государственный медицинский университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ¹¹ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Введение. Выбор тактики лечения при миелофиброзе (МФ) основан на определении ожидаемой продолжительности жизни. Одним из проявлений МПН, которое является неблагоприятным фактором прогноза и плохо поддается контролю, является симптомы опухолевой интоксикации. Степень выраженности конституциональных симптомов не зависит от статуса заболевания, отнесения больного в прогностические группы. В России недостаточно эпидемиологических данных относительно тяжести и проявлений конституциональных симптомов, оценки эффективности терапии МПН в рамках клинической практики.

Цель работы. Изучение подходов к лечению больных МФ в условиях рутинной клинической практики.

Материалы и методы. В многоцентровое наблюдательное проспективное клиническое исследование с целью описания подходов к лечению пациентов с миелофиброзом и ИП с конституциональными симптомами в условиях рутинной клинической прак-

тики в Российской Федерации включено 1889 пациентов, из них 924 (48,9%) МФ. Медиана возраста 62 (21–85). Соотношение М:Ж — 1:2 (307:617). Мутация *JAK2V617F* выявлена у 619 (67%), не выявлена 195 (21%), нет данных (НД) 110 (12%). Группа риска по IPSS: низкий — 249 (26,9%); промежуточный 1 — 298 (32,3%); промежуточный 2 — 223 (24,1%); высокий — 145 (15,7%), НД — 9 (1%). Группа риска по DIPSS: низкий — 246 пациентов (26,6%); промежуточный 1 — 417 (45,1%); промежуточный 2 — 214 (23,1%); высокий — 39 (4,2%), НД 8 (1%). Группа риска по DIPSS+: низкий — 46 пациентов (5%); промежуточный 1 — 43 (4,7%); промежуточный 2 — 48 (5,1%); высокий — 43 (4,7%). Для 744 пациентов (80,5%) группа риска не определена (так как не выполнялось цитогенетическое исследование). Состояние пациентов по ECOG 0–1 у 82%, 2–3 у 18%. Выраженность конституциональных симптомов оценивалась по опроснику МПН-10. На момент включения в исследование Ме суммарного балла составила 27 (2–91). Наиболее часто назначаемыми лекарственными пре-

паратами (во всех линиях терапии) были: Гидроксикарбамид (733), Интерферон альфа-2b (237), Руксолитиниб (242). Другие препараты: бусульфан, цитозар, 6-меркаптопурин, пэгинтерферон, анагредид или комбинированная терапия. Лучевая терапия на область селезенки проведена 9 больным, спленэктомия 29 больным.

Результаты и обсуждение. Оценка эффективности на 6 месяцев лечения проведена у 375 больных: полный 39 (10%), частичный 185 (49%), нет ответа 129 (34%), прогрессирование 22 (7%). Оценка эффективности на 1,5 года лечения проведена у 34 больных: полный 5 (15%), частичный 24 (71%), нет ответа 3 (9%), прогрессирование 2

(5%). Ме времени наблюдения составила 52,9 месяцев (0,1–1138,2 мес). За время наблюдения летальные исходы — 29 (3,14%). ОВ (360 мес наблюдения, 95% ДИ) составила 82%. ОВ пациентов с ранней стадией МФ несколько выше, чем при фиброзной стадии ($p=0,025$). Зарегистрировано 144 НЯ у 120 больных, из них 13 геморрагических, 10 тромботических эпизодов.

Заключение. МФ — хроническое клональное гематологическое заболевание с прогрессирующим течением. Эффективность проводимой терапии невысока, сохраняется риск тромбогеморрагических событий.

При поддержке ООО «Новартис Фарма».

Суримова В. А., Чабаяева Ю. А., Рисинская Н. В., Сергеева А. М., Семенова А. А., Гальцева И. В., Менделеева Л. П., Куликов С. М.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. При проведении поискового анализа на основе молекулярно-генетических и иммунофенотипических признаков для пациентов с заболеваниями системы крови количество признаков зачастую сильно превышает количество пациентов. Классические статистические методы не всегда предоставляют надёжные оценки. В качестве альтернативы используется Random Forests — один из самых популярных алгоритмов машинного обучения. Данный метод обеспечивает хорошую прогностическую эффективность, низкий уровень переобучения за счёт встроенного алгоритма регуляризации, а также возможность интерпретировать результирующие решающие правила.

Цель работы. Продемонстрировать преимущества метода Random Forests для отбора наиболее важных прогностических признаков при различных гематологических заболеваниях.

Материалы и методы. Анализ был проведён для пациентов со следующими заболеваниями: В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ),

множественная миелома (ММ). В группу с В-ОЛЛ были включены 36 пациентов. С помощью хромосомного микроматричного анализа (ХМА) были обнаружены случаи потери гетерозиготности и изменения числа копий ДНК в геноме опухоли, также был определён набор генов, вовлечённых в эти aberrации. Для выявления предикторов развития дифференцированного синдрома (ДС) при ОПЛ были получены результаты иммунофенотипического исследования в дебюте заболевания для 38 пациентов. Для ММ образцы костного мозга были получены от 31 пациента с впервые установленным диагнозом. С помощью анализа данных РНК — секвенирования были идентифицированы гены, вовлечённые в формирование профиля экспрессии, специфичного для ММ.

Результаты и обсуждение. Благодаря универсальности метода Random Forests, мы смогли проанализировать влияние признаков на целевые переменные с различным типом данных. Для выборки пациентов с ОПЛ был использован классический вариант Random Forests, так как целевая переменная была бинарной, а 120 анализируемых показателей были непрерывными. Для пациентов с ММ анализировались предикторы ответа на терапию, целевая переменная также включала 2 класса — ПР или ОЧХР и остальные варианты ответа. Признаки являлись непрерывными и представляли уровни экспрессии для 1090 генов. В случае с В-ОЛЛ применялся Random Survival Forests, так как анализировалось влияние aberrаций на общую выживаемость. Результат представлен на рис.1, метод предоставляет нам возможность его интерпретировать и выделить наиболее благоприятные и неблагоприятные признаки. Random Survival Forests верно определил значимость известных прогностических факторов, что подтверждает точность данного метода.

Заключение. По итогам исследований были определены возможные предикторы ответа на терапию, общей выживаемости и развития осложнений для пациентов с ММ, В-ОЛЛ, ОПЛ. Таким образом, мы продемонстрировали возможности и преимущества использования универсального алгоритма машинного обучения Random Forests, превосходящего линейные алгоритмы в условиях большой размерности пространства признаков. Исследование ХМА выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-25-00490.

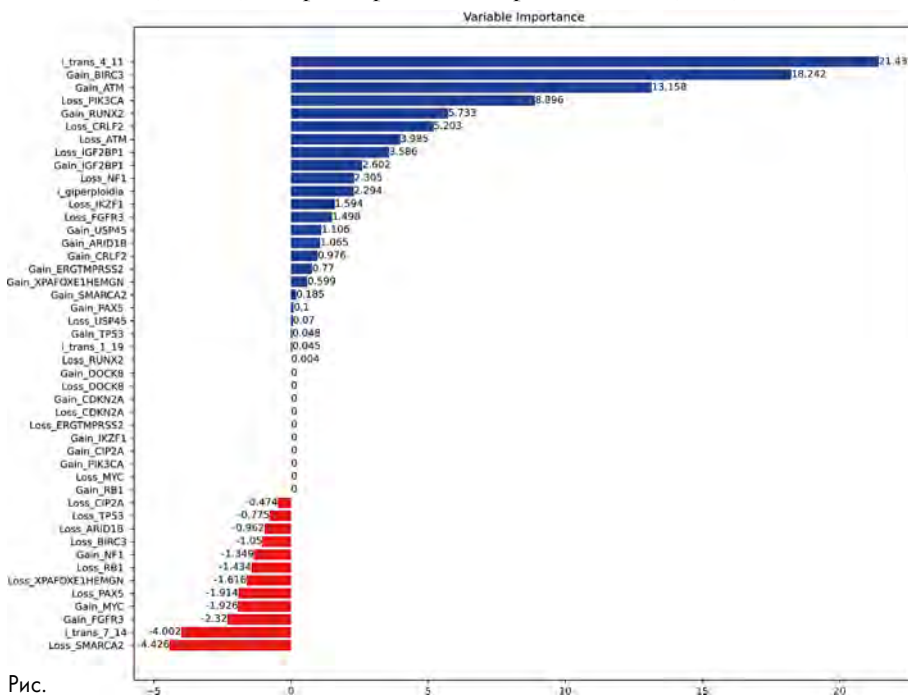


Рис.

Талько А. В.¹, Князенок П. А.¹, Свислоцкая М. Э.¹, Невзорова В. А.², Клочков Н. С.¹, Шестопалов Е. Ю.¹

ОПЫТ УСПЕШНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

¹КГБУЗ ВКБ 1, ²Институт терапии и инструментальной диагностики

Введение. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (болезнь Мошковица) — орфанное, жизнеугрожающее, остро возникающее заболевание вследствие дефицита металлопротеазы ADAMTS13. ТТП является трудно диагностируемой патологией вследствие выраженного полиморфизма симптомов.

Цель работы. Представить клинический случай успешной диагностики и первого этапа терапии пациентки с лабораторно-подтвержденной ТТП и эффективно организованной транспортировкой в «НМИЦ гематологии» г. Москвы.

Материалы и методы. Жительница Приморского края 47 лет,

в сентябре 2023 г. госпитализирована в районную больницу с кожным геморрагическим синдромом (рис.1), субфебрилитетом, тяжелой анемией, тромбоцитопенией, повышением лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинина (Кр). Дебют заболевания связывали с перенесенной накануне вирусной инфекцией. С предварительным диагнозом сепсис неуточненный согласована маршрутизация во Владивостокскую клиническую больницу № 1 (КГБУЗ ВКБ 1) г. Владивостока.

Результаты и обсуждение. На этапе приемного отделения ВКБ 1 02.10.2023 пациентка в умеренном оглушении. Имелись петехии на верхних конечностях, обширная гематома на спине. Нормотермия. Гемограмма: Hb 74 г/л, RBC 2,3 Т/л, PLT 20 Г/л, WBC 10 Г/л, бласты 3%, оксифильные нормобласты 7, пойкилоцитоз, эхиноциты 60%. В биохимическом анализе: Кр 490 ммоль/л, ЛДГ 1856 ед/л (N до 249 ед/л). В коагулограмме гипофибриногенемия 0,9 г/л, нормокоагуляция. Проба Кумбса не выполнялась. АФС антител нет, ANA-3 профиль отрицательный. КТ головного мозга: признаки ОНМК по геморрагическому типу в теменной доле слева, объемом плотной части гематомы до 2,0 мл (рис. 2). КТ органов грудной клетки: снижение пневматизации легких за счет интерстициальной инфильтрации легочной паренхимы на фоне двустороннего гидроторакса (рис. 3). Госпитализирована в отделение реанимации. 03.10.2023 консультирована гематологом. Учитывая наличие анемии, тромбоцитопении, повышение уровня ЛДГ, острого повреждения почек 2 стадии по AKIN, класс I по RIFLE, предположен диагноз тромботической микроангиопатии. Кровь направлена на исследование активности ADAMTS13. 04.10.2023 инициирован терапевтический плазмообмен (суммарно 6 сеансов от 1–1,5 объема циркулирующей плазмы). С 06.10.2023 добавлены глюкокортикостероиды (ГКС) (дексаметазон 40 мг в/в кап № 4). В динамике установлен сепсис, ассоциированный с *Enterobacter aerogenes*, явлениями полиорганной недостаточности. Проводились антимикробная терапия, сеансы продленной заместительной почечной терапии (4 сеанса по 4 дня) в режиме гемодиализа с регионарной антикоагуляцией цитратом. В гемограмме сохранялась анемия средней степени, прирост уровня тромбоцитов до 40 Г/л. 12.10.2023 получен результат ADAMTS 13 — 5,5%. После телемедицинской консультации рекомендовано

продолжение лечения в «НМИЦ гематологии». Транспортировка осуществлялась в условиях авиAPERелета, с коррекцией жизненных функций, в сопровождении 2 врачей-реаниматологов.

Закключение. ТТП — это ургентная ситуация, требующая экстренной диагностики и терапии. На первом этапе, до подтверждения диагноза, применение экстракорпоральной гемокоррекции в сочетании с ГКС и адекватной сопроводительной терапией позволяют предотвратить неблагоприятный исход.

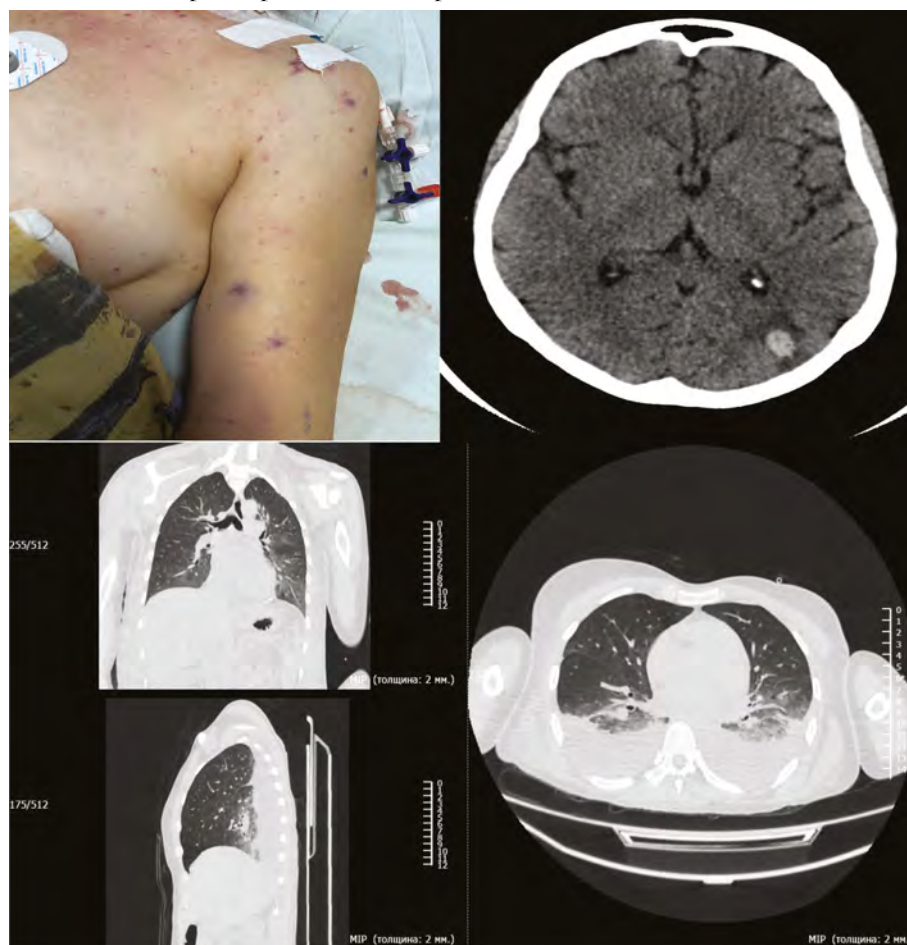


Рис.

Тараненко И. А.¹, Григорьева Е. В.¹, Терехов С. С.², Кулинов А. В.¹, Момот К. А.², Трухина Д. А.², Пыхтева М. В.², Кошеч И. В.², Мамаев А. Н.¹, Момот А. П.³

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГЕНА СВОБОДНОГО ПРОТЕИНА S С ПОМОЩЬЮ НОВОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ И ИЗВЕСТНОЙ ЗАРУБЕЖНОЙ ТЕХНОЛОГИЙ У БОЛЬНЫХ С ЛИЧНЫМ ТРОМБОТИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ

¹Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул, ³ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В мире стабильно наблюдается рост сердечно-сосудистых заболеваний. Инфаркты, инсульты, венозные тромбозы и легочная эмболия являются важной проблемой современной медицины, значение которой сложно переоценить для практикующих врачей. Нередко тромбозы развиваются у амбулаторных больных на фоне мнимого благополучия. Исследования системы гемостаза призваны обеспечивать качественную диагностику нарушений гемокоагуляции и эффективный контроль за гемостатической или антитромботической профилактикой и терапией. Немаловажная роль в этом принадлежит оценке физиологическим антикоагулянтов, в частности, протеина S, являющегося важным компонентом системы протеина С.

Цель работы. Заключалась в проведении сравнительного анализа результатов оценки антигена свободного протеина S (СП-S), полученных с помощью новой отечественной тест-системы и известного зарубежного аналога, предназначенного для определения антигена протеина S.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась бедная тромбоцитами плазма, полученная из венозной, стабилизированной цитратом крови. В работе анализировались образцы, полученные у 29 пациентов с личным тромботическим анамнезом. Сравнивали

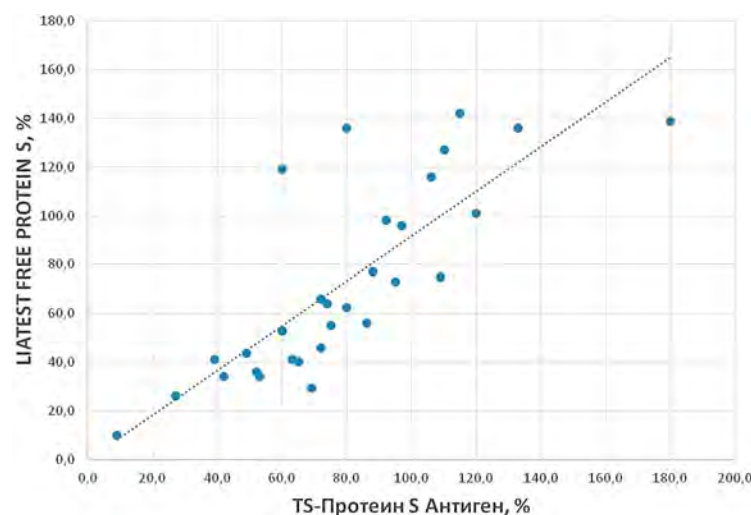


Рис. Сопоставление результатов определения антигена Сп-S, полученных с помощью отечественной и импортной тест-систем

результаты исследования следующих тест-систем: «TS-Протеин S Антиген» (фирма «Технология-Стандарт», Россия, подана заявка на регистрацию в Минздраве России по ТУ 21.20.23-119-42349142-2023) и «Liatest Free Protein S» (Diagnostica STAGO S.A.S., Франция). Принцип метода данных наборов реагентов основан на иммуно-турбидиметрии. Измерения проводились на коагулометрах «STA Compact» («STAGO», Франция) и «TS-190» («Technology Solutions», Россия).

Результаты и обсуждение. При исследовании образцов с помощью импортной тест-системы получены значения от 39 до 180%. Причем снижение уровня искомого антигена было выявлено у 14 из 29 больных (48,3%). Антиген Сп-S у больных по данным использования

отечественного набора реагентов находился в диапазоне 29–142%. Снижение данного показателя наблюдалось у 13 из 29 пациентов (44,8%). Как видно из рисунка при определении антигена Сп-S, с использованием двух разных тест-систем, выявлены прямые сильные корреляционные связи с высокой степенью достоверности (коэффициент корреляции 0,83).

Заключение. Новый отечественный диагностический набор реагентов «TS-Протеин S Антиген», основанный на использовании оригинальных моноклональных антител, продемонстрировал хорошую сопоставимость с импортным аналогом и после соответствующей регистрации может быть использован для выявления дефицита Сп-S в учреждениях отечественного здравоохранения.

Тихонова А. И., Штыркова С. В., Шутов С. А., Данишян К. И.

МАЛОИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРОИДАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Кровотечение, как ведущий симптом геморроя, отмечается более чем у 50% пациентов. У пациентов с заболеваниями системы крови интенсивность кровотечений может обусловлена не только течением геморроидальной болезни, но и нарушениями плазменного и тромбоцитарного звена гемостаза, а также проводимой терапией. Склерозирование внутренних геморроидальных узлов малоинвазивная методика, обладающая наибольшей эффективностью при кровоточащем геморрое. При введении склерозанта в область геморроидального узла создается зона реактивного воспаления, образуется рубцовая ткань, сдавливающая кавернозно измененные сосуды и фиксирующая слизистую оболочку к мышечному слою. Эффективность склеротерапии при 1–2 стадии геморроя составляет 70–90%, при 3 – 30–75%. Использование метода для остановки кровотечений возможно у пациентов с любой стадией геморроя. Послеоперационный период характеризуется низкой интенсивностью болевого синдрома или его полным отсутствием.

Цель работы. Изучить безопасность и эффективность склеротерапии при развитии геморроидального кровотечения у пациентов с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. В проспективное исследование 2022–2023 гг. были включены пациенты с заболеваниями крови и геморроидальными кровотечениями. Показаниями к склеротерапии являлись неэффективность консервативной терапии, клинически значимые геморроидальные кровотечения. Наличие кровоточащих геморроидальных узлов определяли при ректоскопии или фиброколоноскопии.

После визуализации внутренних геморроидальных узлов с помощью окончательного аноскопа производилась инъекция препарата этоксисклерол (30 мг/мл) в объеме 0,5–1 мл в геморроидальный узел. Объем склерозанта определяли в зависимости от величины узла.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 9 пациентов (5 женщин и 4 мужчины), медиана возраста 51 год (25–76 лет). Внутренний геморрой 1–2 степени диагностирован у 4 пациентов, 3 степени у 5. У двух пациентов течение геморроидальной болезни осложнилось постгеморрагической анемией. ИТП была фоновым заболеванием у 2 пациентов, гемофилия А, тяжелая форма — у 1, ХЛЛ — 1, ВКЛ — 1, ОМЛ — 1, неходжкинская лимфома — 2, Первичная тромбофилия — 1. Средняя продолжительность процедуры составила 10 мин., обезболивание не требовалось. Процедура проводилась в 1 или 2 этапа в зависимости от достигнутого эффекта. Хороший результат в виде прекращения кровотечений и регресса других проявлений геморроя достигнут у 7 пациентов, удовлетворительный в виде значимого уменьшения интенсивности кровотечений — у 2. Рецидивы развились у 3 пациентов, в сроки от 4 до 15 месяцев. Этим пациентам выполнены повторные процедуры. Осложнения развились у 1 пациента с диагнозом ХМЛ в виде тромбоза внутреннего геморроидального узла.

Заключение. Склерозирование внутренних геморроидальных узлов эффективная и безопасная методика лечения геморроидальных кровотечений у пациентов с заболеваниями системы крови.

Токарева И. П., Дивакова Ю. В., Беляева Е. Л., Колосков А. В.

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАСТВОРИМОГО Р-СЕЛЕКТИНА И GPIb-AКТИВНОСТИ ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА У БОЛЬНЫХ СЕПСИСОМ БЕЗ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Под воздействием медиаторов воспаления на поверхности эндотелиальных клеток и тромбоцитов активируются молекулы адгезии, в частности Р-селектин. Растворимый Р-селектин образуется при протеолизе мембранного Р-селектина эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Количество растворимого Р-селектина в крови повышается при сепсисе и остром инфаркте миокарда (ОИМ). Тромбоцитарный мембранный белок GPIb идентифицирован как лиганд Р-селектина на тромбоцитах. GPIb является основным компонентом комплекса GPIb-IX-V — рецептора фактора фон Виллебранда (vWF). Элементы субъединицы гликопротеина GPIb структурно гомологичны PSGL-1, также являющемуся лигандом Р-селектина. PSGL-1 обладает способностью напрямую связываться с vWF.

Цель работы. Выполнить сопоставление показателей растворимого Р-селектина и GPIb-активности vWF у больных сепсисом, протекающим без тромботических осложнений и у ОИМ, обусловленным тромбозом коронарных артерий.

Материалы и методы. В исследование включено 16 больных сепсисом с нормальным количеством тромбоцитов в крови, протекающим без тромботических событий и 16 больных ОИМ, обусловленным тромбозом

коронарных артерий. Связывающую активность vWF с тромбоцитарным рецептором GPIb (vWF:GPIb) исследовали на анализаторе «CS-2000» (Sysmex, Япония) (реагенты «INNOVANCE» (Siemens, Германия)). Показатель растворимого Р-селектина оценивали, используя тест-системы ReyBiotech (ReyBiotech, США) на анализаторе «Infinite®F50» (Tecan, Англия). Статистический анализ выполнили с применением программы «StatPlus Pro 7.6.1» (AnalystSoft Inc., Канада). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные в тексте представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Результаты и обсуждение. В группе больных сепсисом медиана показателя растворимого Р-селектина была статистически значимо выше по сравнению с таковой в группе больных ОИМ (1163 нг/мл [1080,5–1256,5] против 318,3 нг/мл [261,3–349,3]; $p = 0,0001$). Медиана показателя vWF:GPIb в группе больных сепсисом была статистически значимо выше по сравнению с таковой в группе больных ОИМ (397% [368,9–412,6] против 313,3% [218,4–344]; $p = 0,004$). Полученные результаты демонстрируют, что несмотря на высокие значения показателей Р-селектина и vWF:GPIb у больных сепсисом, обеспечивающие больший потенциал для адгезии мультимеров vWF к эндотелиальным клеткам, это не является достаточным для реализации

протромботической готовности в тромбоз. С другой стороны, более низкие значения изучаемых показателей у больных ОИМ не явились препятствием для реализации тромбоза в коронарных артериях.

Заключение. Полученные результаты пилотного исследования позволяют сделать заключение о том, что повышение адгезивного

потенциала vWF и высокая экспрессия Р-селектина в условиях системной воспалительной реакции не является достаточным пусковым механизмом для развития тромбоза и требуются дополнительные факторы для реализации повышенного потенциала свертывающей системы крови в клинически значимый тромбоз.

Токарева Н. С., Кожемяко О. В., Хомичук Т. В.

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА ДОНОРОВ 18–22 ЛЕТ КАК КРИТЕРИЙ ЗДОРОВЬЯ ДОНОРСКОГО ПОТЕНЦИАЛА НАСЕЛЕНИЯ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ

КГБУЗ «КСПК»

Введение. Очевидно, что качество заготавливаемых компонентов крови зависит от состояния здоровья донора. Максимальным уровнем здоровья обладают молодые люди, которые и составляют основную массу донорского контингента Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая станция переливания крови» (КГБУЗ «КСПК») (лица от 18 до 35 лет — 66,7% от всех доноров). Из них наиболее активно подлежат рекрутингу лица до 22 лет (студенческий контингент), на которых приходится 26% доноров. Их здоровье, как показатель донорского потенциала населения, и представляет максимальный интерес. Одним из маркеров состояния здоровья человека является показатель индекса массы тела (ИМТ). Поэтому он выбран нами для скринингового исследования указанного контингента.

Цель работы. Проанализировать ИМТ лиц, изъявивших желание стать донором, в возрасте от 18 до 22 лет.

Материалы и методы. Объект исследования — показатель ИМТ у потенциальных доноров 18–22 лет, методы — клинические и статистические.

Результаты и обсуждение. В 2022 году в КГБУЗ «КСПК» проведено медицинское освидетельствование 3624 потенциальных доноров 18–22 лет, что составляет 26% от общего числа лиц, обратившихся в КГБУЗ «КСПК». Из них 1789 человек (49,4%) — мужчины и 1835 человек (50,6%) — женщины. По результатам освидетельствования 638 человек (17,6%) не были допущены к донации из-за наличия медицинских противопоказаний (согласно Приказу Минздрава России от 28.10.2020 № 1166н), из них 20% — по причине отклонения

от нормы массо-ростовых показателей. При анализе ИМТ всех потенциальных доноров 18–22 лет (допущенных и отстраненных от донации) установлено, что 94,3% из них имеют показатель ИМТ, соответствующий значениям, допустимым для донации. В то же время только ИМТ в интервале от 20,1 до 25 является абсолютной нормой, а таких выявлено лишь 52,7%. Среди потенциальных доноров 13,8% имели ИМТ, допустимый для донора, но соответствующий дефициту массы тела 1 степени (ИМТ 18,5–20). 3,6% от всех потенциальных доноров имели ИМТ <18,5, при том, что масса тела их составляла от 50 до 66 кг (62% — мужчины), но это уже является поводом для отстранения от донорства. Кроме того, из них 51 человек имел дефицит массы тела 2 степени (ИМТ <18). И 1,6% обследованных лиц имели массу тела менее 50 кг (95% — женщины). 9,9% потенциальных доноров имеют лишний вес (ИМТ 25,1 — 27), 9,4% доноров страдают ожирением 1 степени (ИМТ 27,1–30) и 8,5% — ожирением 2 степени (ИМТ 30,1–39,9). И 0,5% от общего числа обследованных имеют ИМТ >40, что соответствует ожирению 3 степени. Из них 71,4% — женщины.

Заключение. Можно сделать вывод, что только 52,7% людей в возрасте от 18 до 22 лет, считающих себя здоровыми, имеют абсолютно нормальный ИМТ; 19% молодых людей страдают дефицитом массы тела, а 28,3% — ее избытком (вплоть до морбидного ожирения у 0,5% потенциальных доноров). Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее грубые отклонения наблюдаются в основном у женщин, а это — будущие матери, потенциал здоровья нации, здоровье которой находится под угрозой.

Толстых Т. Н., Мисюрина Е. Н., Мингалимов М. А., Барях Е. А., Желнова Е. И., Иванова Д. Д., Кочнева О. Л., Чуднова Т. С., Поляков Ю. Ю., Макешова А. Б., Лысенко М. А.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ ПО ДАННЫМ МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РЕГИСТРА В ПЕРИОД С 2019 ПО 2022 г.

ГКБ № 52

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) охватывает гетерогенную группу заболеваний, обусловленных любым количеством или комбинацией повторяющихся мутаций, хромосомных aberrаций и/или измененных сигнальных путей

Цель работы. Оценка эффективности лечения острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у взрослых в Москве в условиях городского здравоохранения по данным московского онкологического регистра

Материалы и методы. Ретроспективно собраны данные из московского онкологического регистра о постоянных жителях Москвы, которым с января 2019 г. по ноябрь 2022 г. впервые установлен диагноз ОМЛ. В анализ включены все морфологические варианты ОМЛ, за исключением острого промиелоцитарного лейкоза, а также со вторичными ОМЛ или ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией. Диагноз верифицирован в соответствии с критериями пересмотренной классификации ВОЗ миелоидных новообразований и острых лейкозов (2016) и FAB-классификации, а стратификация по группам риска осуществлялась согласно молекулярно-генетической классификации ELN-2017. Эффективность противоопухолевой терапии оценивали по частоте полных ремиссий (ПР), рецидивов, случаев смерти и показателям 4,5-летней общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости. Анализ данных выполнен по состоянию на 20.10.2023 г.

Результаты и обсуждение. По данным московского онкологического регистра с 01.01.2019 по 01.11.2022 г. диагноз ОМЛ (исключение острый промиелоцитарный лейкоз) поставлен у 452 пациентов с медианой возраста на момент диагностики 57,5 года (разброс 19–94 года); женщин — 253, мужчин — 199. Соматический статус по шкале ECOG

как 0–2 балла оценен у 308 (68%) пациентов, в то время как ECOG ≥ 3 баллам — у 144 (32%). Стратификация по группам риска ELN-2017 выполнена у 251/452 (55,5%) пациентов, у 201 (44,5%) диагноз поставлен в соответствии с FAB классификации. К группе благоприятного прогноза отнесены 31 (12,4%) случая, 115 (45,8%) — промежуточного и 105 (41,8%) — неблагоприятного. Минимальная резидуальная болезнь оценена у 144 пациентов, при этом у 71 только после 1 курса ПХТ, у остальных на разных этапах лечения. Интенсивную химиотерапию (ИХТ) получили 176 (39%) пациентов, 250 (55%) — низкоинтенсивную химиотерапию (НХТ) и 26 (6%) — лучшую сопроводительную терапию (ЛСТ). В первой ремиссии трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) выполнена 55 (12%) пациентам. Ранняя летальность (первые 60 дней) во всей группе составила 18%, рефрактерными к проводимой терапии оказались 19%. ПР достигли 285 (63%) больных: интенсивная химиотерапия — 142 (81%), при этом у 109 (62%) пациентов уже после 1-го курса индукционной терапии. низкоинтенсивная химиотерапия — 143 (56%). Рецидивы заболевания возникли у 146 (51%) из 285 пациентов, достигших ПР. Анализ данных продемонстрировал, что наиболее высокая частота летального исхода обусловленного COVID-19 оказалась в группе, получившей ЛСТ. При медиане наблюдения 30,1 мес. 4,5-летняя ОВ по всем больным составила 25%, 4,5-летняя БРВ — 40%.

Заключение. Основной проблемой лечения пациентов с ОМЛ у взрослых остается высокая индукционная летальность и ограниченные возможности для проведения алло-ТГСК в условиях городского здравоохранения.

Треглазова С. А., Февралева И. С., Соколова М. А., Кохно А. В., Судариков А. Б.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *ITGA2* У БОЛЬНЫХ С МПН

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Одним из генетических факторов риска возникновения тромбозов является мутация С807Т в гене *ITGA2*, который кодирует белок интегрин альфа-2 GPIa (рецептор к коллагену) на мембранах различных клеток, включая мегакариоциты, фибробласты и тромбоциты. У гетерозигот С/Т или гомозиготы Т/Т в положении с.807 промотора гена *ITGA2* увеличено количество альфа-субъединицы интегрина на поверхности тромбоцита, что приводит к ускорению адгезии тромбоцитов. Это повышает риск инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоэмболических осложнений. Более того, сообщается об ассоциации этого полиморфизма с резистентностью к аспирину, прием которого показан больным с предрасположенностью или наличием этих заболеваний. Данных о значении этого полиморфизма в патогенезе миелопролиферативных новообразований (МПН) пока нет, хотя тромбозы являются частым и серьезным осложнением при МПН. Для данной нозологической группы характерна тромбоцитемия, поэтому не исключена ассоциация полиморфизмов генов, кодирующих рецепторы на поверхности тромбоцитов, вызывающих их агрегацию, с риском развития тромбозов при МПН.

Цель работы. Определить встречаемость полиморфизма гена *ITGA2* с.807С/Т у пациентов с МПН с тромбозами и без них.

Материалы и методы. Были сформированы 2 группы больных: 17 пациентов с МПН без тромботических проявлений, 16 — МПН с тромботическими осложнениями. Геномная ДНК была получена из образцов периферической крови пациентов. Аллель-специфичные праймеры и флуоресцентные зонды для выявления мутации С807Т в гене *ITGA2* были подобраны авторами и синтезированы компанией Синтол (Россия). Исследование проведено методом аллель-специфичным полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР) в реальном времени. Последовательность праймеров приведена в таблице.

Результаты и обсуждение. Тромбозы имели различную локализацию (5 пациентов с замершими беременностями на ранних сроках, 3 пациента с развитием ТЭЛА, 3 пациента имели в анамнезе клинику ТИА, трое — не проходящие парестезии конечностей, по 1 пациенту с ИМ и тромбозом ВК). На рис. показана встречаемость генотипа С/С у пациентов с тромбозами и без — 7 (42,5%) и 17 (100%)

соответственно. Гетерозиготный и гомозиготный варианты С/Т и Т/Т обнаружены только у пациентов с тромбозами — 7 (42,5%) и 2 (15%) соответственно. Таким образом, аллель Т у пациентов с тромботическими осложнениями встречается в 56% случаев, при этом у пациентов без осложнений аллеля Т не выявлено. Можно предположить, что полученный результат связан с ассоциацией данного полиморфизма с агрегацией тромбоцитов и ответом на терапию.

Заключение. Результаты нашего исследования, проведенного на 33-х пациентах с МПН показали ассоциацию полиморфизма С807Т гена *ITGA2* с развитием тромботических осложнений у больных. Требуется дальнейшее исследование на большем количестве пациентов для подтверждения данного предположения.

Таблица

Праймеры	Последовательность
rs1126643 w	5'-GGACCTCACAACACATAC-3'
rs1126643 mt	5'-GGACCTCACAACACATGT-3'
rs1126643 com	5'-TCCCAGCTGCCTTCTCAAAGT-3'
ROX (rs1126643)	5'-ROX-GAGCAATTCAATGCAAGGTAAGTTTGGTGC-RTQ1-3'

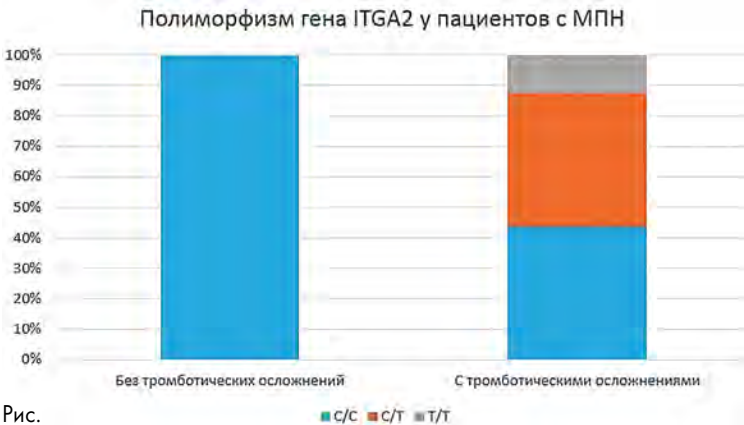


Рис.

Троицкая В. В., Кашлакова А. И., Латышкевич О. А., Махиня С. А., Галстян Г. М., Фидарова З. Т., Паровичникова Е. Н.

ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЁННЫХ, У МАТЕРЕЙ КОТОРЫХ НА РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ ДИАГНОСТИРОВАЛИ ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В случае установления диагноза острого лейкоза (ОЛ) во время беременности, особенно во втором и третьем триместрах, беременность можно пролонгировать и одновременно проводить химиотерапию (ХТ). Родившиеся у таких матерей дети не отстают в развитии от сверстников.

Цель работы. Оценить состояние новорождённых, у матерей которых на различных сроках гестации диагностировали ОЛ.

Материалы и методы. Всего с 1997 по 2015 г. у женщин, которым проводили лечение различных вариантов ОЛ в ФГБУ «НМИЦ гематологии», родилось 82 живых детей, из них 36,8% — у пациенток с острыми лимфобластными лейкозами ($n=31$), а 62,2% ($n=51$) — у пациенток с миелоидными лейкозами, в т.ч. с острыми промиелоцитарными лейкозами. У 64,6% новорождённых ($n=53$) во время их внутриутробного развития матери получали ХТ, и 35,4% детей ($n=29$) родились до начала лечения матери. Сравнительный анализ характеристик новорождённых выполняли в зависимости от сроков гестации на момент рождения, выделив две подгруппы: подгруппа 1 включала тех, кто родился до 36 недели гестации (57,3%, $n=47$), подгруппа 2 — тех, кто родился на 36 неделе и позже (42,7%, $n=35$). Медиана срока гестации на момент рождения = 35 недель (28–40). Наблюдение за родившимися детьми в настоящее время продолжается.

Результаты и обсуждение. Значимых различий в распределении по полу в зависимости от диагноза матери обнаружено не было ($p=0,64$). В общей группе медиана массы тела новорождённых = 2440 г (1070–3880), роста — 47 см (36–53), 1-го балла по шкале АПГАР, т.е. через 1 мин после рождения — 7 баллов (1–8), 2-го балла, т.е. через 5 мин после

рождения, — 8 баллов (5–9). У новорождённых оценивали следующие параметры: наличие изменений в гемограмме (анемии, транзиторной нейтропении, тромбоцитопении), церебральной ишемии, геморрагически-ишемического поражения центральной нервной системы (ЦНС), некротизирующего энтероколита и связанных с ним желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), врожденной пневмонии, наличие потребности в проведении инвазивной и неинвазивной вентиляции лёгких (ИВЛ и ИНИВЛ). При выполнении сравнительного анализа характеристик новорождённых в двух подгруппах, в зависимости от срока гестации, в подгруппе 1 были получены меньшие показатели роста и массы тела новорождённых ($p<0,0001$). В этой подгруппе чаще наблюдали отклонения от нормальных значений показателей гемограммы ($p<0,005$), что может быть обусловлено как самой недоношенностью, так и миелосупрессивным эффектом проведённой матерям ХТ, и различные осложнения ($p<0,0001$). Показатели состояния по шкале АПГАР не имели отличий в сравниваемых подгруппах. Подробная характеристика новорождённых представлена в таблице. Всего 2,4% детей ($n=2$) умерли в неонатальном периоде, все остальные 97,6% ($n=80$) в настоящее время живы, и их развитие не отличается от сверстников. Медиана возраста детей в настоящее время — 8,9 года (0,03–31 год).

Заключение. Диагноз ОЛ не является стопроцентным показанием для прерывания беременности. У женщин с ОЛ, в т.ч. у получавших ХТ, могут быть рождены дети без тяжёлых аномалий развития. Как рождённые в срок, так и недоношенные дети в дальнейшем не отстают в развитии от сверстников.

Таблица. Характеристика новорождённых

Параметры	Все (n=82)	Рождение (срок гестации)		P	ХТ внутриутробно		P
		До 35 недели (n=47) 57,3%	36–40 неделя (n=35) 42,7%		После ХТ (n=53) 64,6%	Без ХТ (n=29) 35,4%	
Срок гестации на момент рождения, недели, медиана (диапазон)	35 (28–40)	34 (28–35)	37 (36–40)		34 (28–40)	36 (34–40)	0,52
Масса тела, г, медиана (диапазон)	2440 (1070–3880)	2000 (1070–3100)	3030 (2220–3880)	<0,001	2340 (1070–3330)	3070 (1450–3880)	0,0002
Рост, см, медиана (диапазон)	47 (36–53)	44 (36–50)	49 (44–53)	<0,001	45 (36–52)	49 (40–53)	0,0012
1-й балл по шкале АПГАР, медиана (диапазон)	7 (1–8)	7 (1–8)	7 (4–8)	0,0014	7 (1–8)	7 (4–8)	0,8
2-й балл по шкале АПГАР медиана (диапазон)	8 (5–9)	7 (5–9)	8 (7–9)	<0,001	8 (5–9)	8 (6–9)	0,71
После ХТ внутриутробно, n (%)	53 (64,6)	35/53 (74,47)	18 (51,43)	0,038	–	–	
Без ХТ внутриутробно, n (%)	29 (35,4)	12/29 (25,53)	17/29 (48,57)		–	–	
Родоразрешение до 35 недели, n (%)	47 (57,3)	–	–		35/47 (74,5) 35/53 (66,0)	12/47 (25,5) 12/29 (41,4)	
Родоразрешение на 36–40 неделях, n (%)	35 (42,7)	–	–		18/35 (51,4) 18/53 (34,0)	17/35 (48,6) 17/29 (58,6)	
Изменения в гемограмме у новорожденного							
Информация имеется, n	72	39	33		43	29	
– без изменений, n (%)	53 (73,6)	22 (56,4)	31 (93,9)	0,0003	28 (65,1)	25 (86,2)	0,059
– наличие изменений в гемограмме, n (%)	19 (26,4)	17 (43,6)	2 (6,1)		15 (34,9)	4 (13,8)	
– анемия, n (%)	16/72 (22,2)	14/39 (35,9)	2/33 (6,1)	0,0036	12/43 (27,9)	4 (13,8)	0,25
– нейтропения, n (%)	7/72 (9,7)	5/39 (12,8)	2/33 (6,1)	0,44	7/43 (16,3)	0	0,04
– тромбоцитопения, n (%)	3/72 (4,2)	3/39 (7,7)	0	0,24	3/43 (7,0)	0	0,27
Осложнения у новорожденного							
Информация имеется, n	78	44	34		49	29	
– без осложнений, n (%)	41 (52,6)	14 (31,8)	27 (79,4)	<0,001	27 (55,1)	14 (48,3)	0,1
– наличие осложнений, n (%)	37 (47,4)	20 (68,2)	7 (20,6)		22 (44,9)	15 (51,7)	
– недоношенность, n (%)	16 (20,5)	13 (29,5)	3 (8,8)	0,028	9 (18,4)	7 (24,1)	0,57
– церебральная ишемия, n (%)	24 (30,8)	20 (45,4)	4 (11,8)	0,0004	14 (28,6)	10 (34,5)	0,61
– ишемически-геморрагическое поражение ЦНС, n (%)	7 (9,0)	7 (16,0)	0	0,017	4 (8,1)	3 (10,3)	1,0
– некротизирующий энтероколит, n (%)	3 (3,8)	2 (4,5)	1 (2,9)	1,0	2 (4,1)	1 (3,4)	1,0
– ЖКК, n (%)	2 (2,6)	1 (2,3)	1 (2,9)	1,0	1 (2,0)	1 (3,4)	1,0
– врожденная пневмония, n (%)	17 (21,8)	16 (36,4)	1 (2,9)	<0,001	11 (22,4)	6 (20,7)	1,0
– другие осложнения, n (%)	21 (26,9)	17 (38,6)	4 (11,8)	0,0013	10 (20,4)	11 (37,9)	0,12
Респираторная поддержка в неонатальном периоде							
Информация имеется, n	78	44	34		49	29	
– потребовалась, n (%)	13 (16,7)	13 (29,6)	0	0,0003	10 (20,4)	3 (10,3)	0,35
ИВЛ, n (%)	12 (15,4)	12 (27,3)	0	0,0008	9 (18,4)	3 (10,3)	0,52
– продолжительность (дни), медиана (диапазон)	2 (1–25)	2 (1–25)	–		3 (1–25)	1 (1–2)	
НИВЛ, n (%)	2 (2,6)	2 (4,5)	0	0,50	2/49 (4,1)	0	1,0
– продолжительность (дни)	2	2	–		2	0	

Троицкая В. В., Семенова А. А., Галстян Г. М., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Алешина О. А., Грибанова Е. О., Чабаяева Ю. А.,
Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.

АНАЛИЗ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ РАЗНЫХ ПРОТОКОЛОВ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Несмотря на высокую эффективность современной терапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), основной причиной неудач в лечении этих пациентов является ранняя летальность, обусловленная высокой вероятностью развития критических состояний, требующих перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Тяжесть состояния пациентов с ОПЛ в дебюте и в ходе индукционной терапии определяется исходным количеством лейкоцитов, а также инфекционными и коагуляционными осложнениями.

Цель работы. Сравнить частоту развития критических состояний у пациентов с ОПЛ, терапия которым была проведена по протоколам AIDA/mAIDA и с использованием триоксида мышьяка и третиноина (ATO+ATRA).

Материалы и методы. С 2009 по 2021 г. в исследование были включены 129 пациентов с ОПЛ: 50 пациентам была проведена терапия по программам AIDA/mAIDA, 79 — по протоколу ATO+ATRA.

Результаты и обсуждение. В связи с развитием критических осложнений 12 (24%) и 14 (17,7%) пациентов соответственно были переведены в ОРИТ ($p=0,5$). Тяжесть состояния при переводе у всех пациентов определялась комплексом осложнений. В группе ATO+ATRA на этапе индукции ремиссии достоверно чаще нуждались в проведении интенсивной терапии пациенты из группы высокого риска ($p=0,02$). Преобладали критические состояния,

связанные с дебютом ОПЛ и ранними осложнениями индукционной терапии (ОНМК, гиперлейкоцитоз, дифференцировочный синдром). Потребности в интенсивной терапии на этапе консолидации ремиссии при лечении по протоколу ATO+ATRA не было. У пациентов, которые получали химиотерапию по протоколам AIDA/mAIDA, преобладали инфекционные осложнения на фоне нейтропении, в том числе на этапе консолидации ремиссии. У пациентов из группы ATO+ATRA наблюдалась меньшая потребность в проведении ИВЛ, чем в группе AIDA/mAIDA (28,6%/41,7%). Потребность в заместительной почечной терапии была выше среди пациентов из группы ATO+ATRA, чем AIDA/mAIDA (64,3%/25%). Всем пациентам во время проведения интенсивной терапии была продолжена терапия по протоколам в полном объеме. Особый режим дозирования ATO требовался у пациентов при проведении гемодиализа, что не повлияло на результаты терапии. В результате проведенной интенсивной терапии в гематологическое отделение были выписаны 58,3% и 57,2% пациентов при лечении по протоколам AIDA/mAIDA и ATO+ATRA соответственно, летальность среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ, составила 41,7 и 42,8% соответственно. В целом ранняя летальность в сравниваемых группах составила 8 и 6,3% ($p=0,73$).

Заключение. Потребность в госпитализации в ОРИТ при проведении терапии по протоколу ATO+ATRA и AIDA/mAIDA

не отличалась. Критические состояния при лечении по протоколу АТО+АТРА развивались чаще у пациентов из группы высокого риска и, соответственно, среди причин перевода в ОРИТ ведущими явились осложнения, обусловленные гиперлейкоцитозом и ОНМК

в дебюте ОПЛ, либо при развитии дифференцировочного синдрома, а при выполнении химиотерапевтических протоколов — инфекционные осложнения в период нейтропении. Летальность и частота выписки из ОРИТ в исследуемых группах не отличались.

Турецкова В. В.¹, Волкова С. А.², Бердникова М. Л.¹, Петрякова Ю. А.¹

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОБИНУТУЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО В-КЛЕТОЧНОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В УСЛОВИЯХ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА

¹ООО «Медис», ²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

Введение. Моноклональные антитела анти-CD-20 сохраняют свою значимость в как в комбинациях с таргетной, так и химиотерапией в лечении В-клеточного хронического лимфолейкоза (В-ХЛЛ).

Цель работы. Анализ результатов лечения В-ХЛЛ с применением обинутузумаба в условиях дневного стационара.

Материалы и методы. С 06.2021 по 12.2023 осуществлена противоопухолевая терапия с применением обинутузумаба 9 пациентам (мужчин — 3, женщин — 6, в возрасте от 53 до 75 лет, медиана 61 год), из них у 5 — в качестве 1-й линии терапии по программе G-Clb — 4, G-Ven — 1, у 4 — в связи с рефрактерно-рецидивирующим течением В-ХЛЛ (Р/Р В-ХЛЛ) по программе G-Clb. Генетические факторы риска исследованы у 6 пациентов: немутированный вариант по IgHV генам выявлен у 5, del(17p) не выявлена ни у одного пациента. Показания для терапии определены в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями и IWCLL 2018. На момент начала терапии пациенты не имели клинически значимой костномозговой недостаточности, у 4-х пациентов в анализе крови имел место лейкоцитоз более 100 тыс/мкл. В 1 цикле обинутузумаб вводили внутривенно капельно в дозе 100 мг в 1-й день и 900 мг во 2-й день, затем в дозе 1000 мг в 8-й и 15-й дни и 2–6 циклы в 1-й день с рекомендованной скоростью инфузии, временем введения и стандартной премедикацией. Хлорамбуцил назначали в дозе 0,5 мг/кг в 1 и 15 день цикла. Профилактику синдрома лизиса опухоли (СЛО) проводили всем пациентам с применением аллопуринола 300 мг в сутки внутрь, пероральной и внутривенной гидратации в объеме 3 литров.

Исследование гематологических показателей осуществляли ежедневно. Эффективность лечения оценивали по клиническим, лабораторным признакам с проведением ПЭТ/КТ по завершению терапии.

Результаты и обсуждение. На момент анализа терапия завершена у 8 из 9 пациентов: 6 циклов G-Clb получили 4 из 8 пациентов, 1 пациентка — 5 циклов (COVID-19), у 3-х пациентов лечение остановлено после 4-х циклов в связи с нейтропенией и лимфоцитопенией. Исчезновение абсолютного лимфоцитоза наблюдали на 15-й или 29-й день цикла. Терапия, начатая при лейкоцитах >100 тыс/мкл, сопровождалась развитием нейтропении 2 степени, потребовавшей удлинения междукурсового интервала между 1 и 2 курсами. Другой клинически значимой гематологической токсичности, инфекционных осложнений на фоне терапии не зарегистрировано. По результатам лечения получен полный гематологический ответ (ПГО) по данным ПЭТ/КТ у 6 пациентов, МОБ запланировано оценить на 6 месяцев терапии у пациента на программе G-Ven. С момента завершения терапии 8 из 9 пациентов имеют медиану наблюдения 10 месяцев (от 6 до 24 мес). В процессе лечения после 4-х циклов умер 1 пациент от легочного кровотечения на фоне COVID-19, 1 пациент умер в ПГО через 12 месяцев после окончания терапии от COVID-19.

Заключение. Лечение пациентов с В-ХЛЛ по программе G-Clb имеет приемлемый профиль безопасности для применения в условиях ДС с минимальным риском инфекционных осложнений, что позволяет выполнять программу лечения с соблюдением тайминга и доз введения препаратов.

Туртанова И. О.¹, Морозова Е. В.², Барабанщикова М. В.², Власова Ю. Ю.², Байков В. В.³, Гиндина Т. Л.², Бархатов И. М.²,
Медведева Н. В.¹, Шнейдер Т. В.¹, Дорофеева Н. В.¹, Ващенко Р. В.¹, Карягина Е. В.⁴, Кулагин А. Д.²

ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ РУКСОЛИТИНИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОФИБРОЗОМ

¹Городская клиническая больница № 31, ²НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ⁴Городская больница № 15

Введение. С момента открытия таргетной терапии миелофиброза и внедрения руксолитиниба в клиническую практику показатели общей выживаемости значительно улучшились. Несмотря на раннюю эффективность, большинство пациентов со временем теряют ответ и после прекращения лечения имеют плохие показатели общей выживаемости. В настоящее время критерии ответа, позволяющие прогнозировать ответ или констатировать неудачу терапии недостаточно изучены у пациентов, получающих руксолитиниб.

Цель работы. Анализ терапии руксолитинибом, выявление ранних предикторов ответа или неудачи терапии.

Материалы и методы. В исследование было включено 224 пациента (муж 79 и жен 145). Медиана возраста на момент начала терапии

руксолитинибом составила 60 лет (27–84). У 149 (65%) пациентов был установлен диагноз первичный миелофиброз, у 55 (25%) — постполицитемический миелофиброз, у 16 (7%) — посттромбоцитемический миелофиброз, у 8 (3%) пациентов диагностирована истинная полицитемия. У 169 пациентов (75%) время до назначения терапии руксолитиниба составило больше 2-х лет. По прогностической шкале DIPSS в группу промежуточного-1 риска вошли 88 (39%) пациентов, у 110 (49%) определялся промежуточный риск-2, у 26 (12%) — высокий риск. У большинства пациентов (82%) выявлялась мутация JAK2V617F, у 13% — в гене CALR, у 2% — в гене MPL, у 4 была тройная негативность. У 121 (54%) пациента был выявлен нормальный кариотип, 51 (23%) пациентов имели неблагоприятный кариотип.

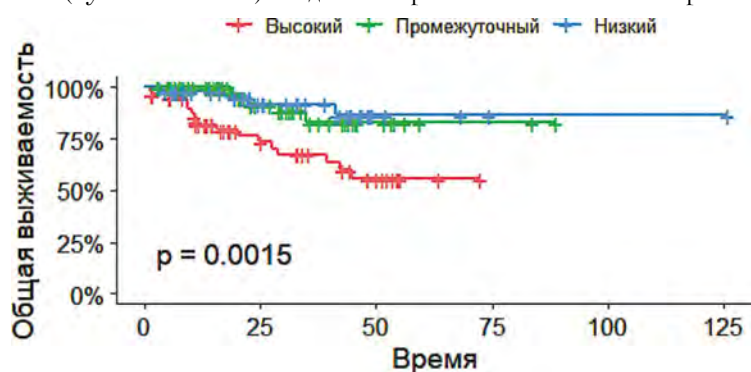


Рис. 1

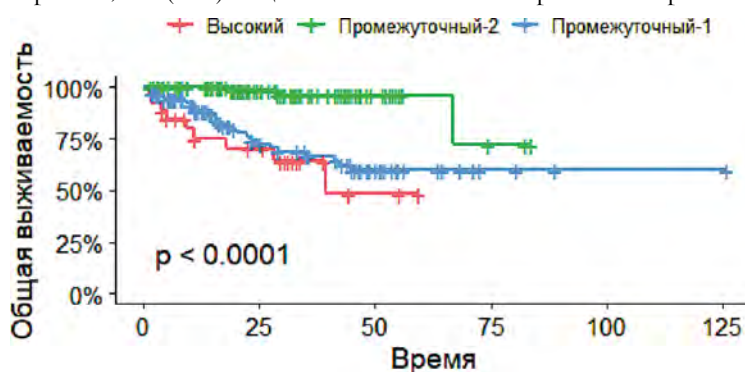


Рис. 2

Увеличение размеров селезенки пальпаторно более 10 см определялось у 108 пациентов.

Результаты и обсуждение. Медиана времени терапии руксолитинибом составила 22 месяца (7–123). В 91% соблюдена терапевтическая доза препарата 30 мг в сутки и более, в 9% — менее, ввиду наличия тромбоцитопении. У 78 (35%) пациентов зафиксирована стабилизация заболевания, у 86 (38%) — клиническое улучшение, у 60 (27%) пациентов констатируется прогрессирование заболевания. В 75% случаев удалось достичь уменьшения размеров селезенки по сравнению с исходным, у 80 пациентов (40%) — какого-либо уменьшения симптомов заболевания. В 70% случаев отсутствовала необходимость в гемотрансфузионной терапии. На фоне терапии руксолитинибом отмечалось увеличение доли (53% против 39%) больных с низким

и промежуточным-1 риском. На момент текущего анализа 184 пациента (82%) живы, 40 (18%) — умерли. Общая выживаемость в группе промежуточного-1 риска составила 72%, промежуточного-2 — 60%, высокого риска — 48% ($p < 0,0001$). Для построения прогностической модели ответа на терапию использовался новый калькулятор RR6. В группу низкого риска вошли 46 пациентов (ОВ — 86%), промежуточного риска — 60 пациентов (ОВ — 83%), высокого риска — 59 пациентов (ОВ — 55%) ($< 0,0015$).

Заключение. Руксолитиниб является стандартом лечения для пациентов с миелофиброзом. Прогностическая модель RR6 может быть применена к пациентам с миелофиброзом после 6 месяцев лечения руксолитиниба для выявления групп риска по неблагоприятному течению и требующих изменения тактики лечения.

Фаенко А. П., Македонская О. Г., Филиппова А. А., Власова Е. Е., Иванова И. В., Касаткин М. А., Малышева Д. С., Колыхалова А. А.

ГЕМОТРАНСМИССИВНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ: ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЦЕНТРЕ КРОВИ ФМБА РОССИИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ПЯТЬ ЛЕТ

ФГБУЗ «Центр крови ФМБА России»

Введение. Обеспечение инфекционной безопасности заготавливаемой донорской крови и ее компонентов является одним из ключевых задач для учреждений службы крови.

Цель работы. Провести анализ частоты обнаружения инфекционных маркеров на основные вирусные инфекции у доноров ФГБУЗ «Центр крови ФМБА России» (ЦК) в период с 2018 по 2022 год.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное обсервационное исследование, ЦК посетило 92507 человек (59977 первичных и 32530 повторных доноров), совершивших 165738 донаций крови или ее компонентов, или пришедших для повторного обследования — 6159. Все образцы донорской крови исследовали на наличие маркеров ВИЧ, вирусных гепатитов В, С методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на анализаторе ARCHITECT i2000SR (Abbott Laboratories, США) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на системе COBAS S 201 (Roche Diagnostics GmbH, Германия) и Procleix Panther (Gen-probe Inc, США). Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Office Excel 2019 и SPSS v.27.

Результаты и обсуждение. За весь период исследования было выявлено 630 положительных результатов на маркеры вирусных инфекций среди 534 доноров. По состоянию на 2022 год при исследовании маркеров вирусного гепатита В отмечается снижение положительных тестов методом ИХЛА (при анализе HBsAg и анти-HBcore) на 14,6% и снижение методом ПЦР на 10,1%. Встречаемость положительных тестов на HBsAg была выше у первичных доноров в методах ИХЛА (ОШ=1,691; 95% ДИ: 0,95–3,14; $p=0,038$) и ПЦР (ОШ=5,737; 95%

ДИ: 1,549–36,48; $p=0,005$), но несколько ниже при исследовании анти-HBcore (ОШ=0,45; 95% ДИ: 0,16–1,3; $p=0,15$), что обусловлено введением тестирования данного маркера только с 2021 года. Встречаемость положительных маркеров на вирусный гепатит В была незначительно выше у мужчин (ОШ=1,265; 95% ДИ: 0,83–1,96; $p=0,28$). При анализе выявляемости маркеров вирусного гепатита С наблюдается значительный прирост положительных тестов, как в ИХЛА — на 67,4%, так и в методах ПЦР на 153%. Положительные тесты проводимые двумя методами чаще встречались у первичных доноров (ОШ=2,161; 95% ДИ: 1,56–3,03; $p<0,0001$) и доноров мужчин (ОШ=1,6; 95% ДИ: 1,2–2,17; $p<0,0001$). При проведении анализа обнаружения маркеров ВИЧ отмечается выраженное уменьшение количества положительных результатов при использовании ИХЛА на 35,6% и методом ПЦР на 27,7%, при этом уровень положительных тестов иммуноблот-тестирования ВИЧ, полученных из МГЦ СПИД, также снизился на 15,7%. Положительные анализы на маркеры ВИЧ встречались несколько чаще у первичных доноров (ОШ=1,69; 95% ДИ: 0,61–4,7; $p=0,32$) и доноров-мужчин (ОШ=1,44; 95% ДИ: 0,94–2,19; $p=0,09$).

Заключение. Снижение частоты встречаемости маркеров по вирусному гепатиту В и ВИЧ, при увеличении выявляемости маркеров вирусного гепатита С полностью совпадает с итогами государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Российской Федерации в 2022 году». Благодаря использованию современных методов лабораторного тестирования доноров удалось сократить риски передачи основных гемотрансмиссивных вирусных инфекций до одного случая на десять миллионов трансфузий.

Федорова С. С.¹, Ковынев И. Б.¹, Поспелова Т. И.¹, Шибуняева Я. Ю.¹, Верякина Ю. А.², Титов С. Е.², Жимулев И. Ф.²

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОРНК-ПРОФИЛЯ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ЛИМФОМЕ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ

¹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии, ²ИМКБ СО РАН, Лаборатория молекулярной генетики, отдел структуры и функции хромосом

Введение. Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) — это редкий вариант В-мелкоклеточной неходжкинской лимфомы. Вместе с тем в большинстве своем МКЛ является агрессивной высокозлокачественной опухолью, индолентные варианты течения заболевания встречаются редко. При лимфоме из мантийных клеток от 40 до 50% случаев уже в клиническом дебюте обнаруживают поражение костного мозга. Известно, что в физиологических условиях этапы лимфопоэза в гемопоэтических органах контролируются совокупностью миРНК. При возникновении неходжкинской злокачественной лимфомы профиль миРНК пораженных тканей может значительно отличаться от нормального, что может быть основой поиска диагностических прогностических критериев.

Цель работы. Целью данного исследования являлось определение уникального профиля экспрессии миРНК костного мозга (КМ) больных лимфомой из клеток зоны мантии для уточнения возможности ранней диагностики поражения гемопоэза при данном варианте неходжкинской лимфомы от нарушений кроветворения реактивного характера.

Материалы и методы. Материалом исследования были мазки КМ, полученные при проведении стерильной пункции или трепанобиопсии. В исследование вошло 57 образцов КМ: 14 — от пациентов с диагнозом МКЛ, на этапе постановки диагноза, до начала лечения и 43 — от пациентов с неопухолевыми заболеваниями крови (НОП) (28 — железодефицитная анемия, 5 — гемолитическая анемия, 5 — В₁₂-дефицитная анемия и 5 — иммунная тромбоцитопения). Были получены письменные информированные согласия от каждого пациента, все данные обезличены. Для исследования были отобраны материалы КМ пациентов МКЛ без признаков лейкомизации. Это подтверждалось морфологическими исследованиями стерильного пунктата либо трепанобиопсии. Спектр исследуемых миРНК составили молекулы, регулирующие, по данным литературных источников, гемопоэз и иммуногенез в органах кроветворения. Уровни экспрессии миРНК измеряли с помощью ПЦР в реальном времени на усилителе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, Геркулес, Калифорния, США). Статистический анализ проводили с использованием Statistica

в13.1. Использовался *U*-критерий Манна — Уитни. Значения $p<0,01$ считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ показал значимое увеличение уровней экспрессии миРНК -148b, -18a, -150, -141 и -26b в образцах КМ при МКЛ по сравнению с НОП ($p<0,01$). При этом уровни экспрессии миРНК-26b, -150 и -141 были увеличены более, чем в 3 раза в КМ при МКЛ.

Федорова С. С.¹, Колесникова М. А.², Поспелова Т. И.¹, Березина О. В.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ИБРУТИНИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ В-КЛЕТОЧНОЙ
МАНТИЙНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ²ГБУЗ НСО ГКБ № 2

Введение. Мантийноклеточная лимфома — это редкий вариант зрелоклеточной В-клеточной лимфомы. Длительное время лечение мантийноклеточной лимфомы происходило исключительно с применением иммунохимиотерапевтических препаратов. Появление новых препаратов, в частности ингибиторов БТК позволило открыть новые возможности терапии.

Цель работы. Описать и проанализировать клинический случай эффективной терапии ибрутинибом у пациента с рефрактерным течением мантийноклеточной лимфомы.

Материалы и методы. Был выполнен стандарт обследования и лечения, анализ электронной медицинской документации пациента за весь период наблюдения с 2020 г.

Результаты и обсуждение. Женщина 1956 г.р. В 2020 году эпизод диареи длительностью 2 недели. По данным МСКТ: спленомегалия (СИ 1754), распространенная внутренняя лимфаденопатия, опухолевая инфильтрация подкожной клетчатки передней брюшной стенки и ягодичных областей. Консультирована гематологом, по результатам дообследования: общий анализ крови — эритроциты — 2,84 млн, гемоглобин — 71 г/л, тромбоциты — 129 тыс., лейкоциты — 14,6 тыс., нейтрофилы — 3,9 тыс; миелограмма — лимфоциты 87,9%; проточная цитофлуориметрия КМ — выявлена популяция атипичных лимфоцитов 29–35%; мутационный статус — не мутирован; кариотип нормальный; делеции локусов генов ATM, TP53 не выявлены; ПЭТ-КТ признаки шейной, внутригрудной, подмышечной, тазовой, паховой, абдоминальной и забрюшинной лимфаденопатии, солидных узловых протяженных уплотнений подкожной жировой клетчатки туловища. Открытая биопсия подмышечного лимфоузла слева с проведением

Заключение. Результаты исследования дают основания предполагать наличие диагностического потенциала исследования профиля миРНК костного мозга на этапах опухолевой прогрессии лимфомы зоны мантии. Кроме того, полученные данные позволяют надеяться на возможность усовершенствования прогностических индексов на основании молекулярных особенностей опухоли.

иммуногистохимического исследования — иммунофенотип опухоли соответствует В-клеточной мантийноклеточной лимфоме, классическому варианту с диффузно-нодулярным типом роста, CD20⁺. Проведено 6 курсов ПХТ RCHOP, достигнута частичная ремиссия, проведено 4 курса ПХТ RCEOP, сохранялась частичная ремиссия. Пациентка в дальнейшем получала поддерживающую терапию винбластин с ритуксимаб. С марта 2022 года прогрессирование по ПЭТ-КТ: одиночный плотный очаг в S3 правого легкого; увеличение размеров подкожных узловых образований с повышением уровня метаболизма РФП. Стабильная морфологическая и метаболическая картина со стороны гипертрофических изменений стенок желудка, толстой кишки, шейных, внутригрудных и подмышечных, абдоминальных и забрюшинных, подвздошных и паховых лимфатических узлов. 28.03.22 г. инициирована терапия ибрутинибом в дозе 560 мг в сутки. В августе 2022 года рестадирование — положительная динамика. По ПЭТ-КТ от января 2023 г. признаков метаболически активной ткани не выявлено. В последующем динамическое наблюдение — без признаков рецидива. В настоящий момент пациентка находится на терапии ибрутинибом более 1,5 года, переносит терапию удовлетворительно, достигнута стойкая клинико-гематологическая ремиссия. Последнее ПЭТ от октября 2023 года — без признаков метаболически активной ткани.

Заключение. Терапия ибрутинибом при мантийноклеточной лимфоме позволила данной пациентке увеличить продолжительность жизни с хорошим качеством (клинико-гематологическая ремиссия 1,5 года), сократить количество госпитализаций, снизить количество осложнений, характерных для стандартных режимов иммунохимиотерапии.

Фёдорова А. В.¹, Клясова Г. А.¹, Хрульнова С. А.¹, Фролова И. Н.¹, Ветохина А. В.², Капорская Т. С.², Молчанова И. В.³, Куцевалова О. Ю.¹

СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ *IN VITRO* ЦЕФТАЗИДИМА/АВИБАКТАМА И ДРУГИХ АНТИБИОТИКОВ В ОТНОШЕНИИ
KLEBSIELLA PNEUMONIA С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ И *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ
У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», ³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»

Введение. В последние годы увеличилась доля *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз и сохраняется актуальность *P. aeruginosa* в этиологии инфекций кровотока.

Таблица 1. Чувствительность *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз к цефтазидиму/авибактаму в сравнении с другими противомикробным препаратам

Противомикробный препарат	<i>K. pneumoniae</i> с продукцией карбапенемаз											
	Группа ОХА-48, n=116				Группа КРС, n=19				Группа NDM, n=35			
	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₉₀ , мкг/мл	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₉₀ , мкг/мл	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₉₀ , мкг/мл
Цефтазидим/авибактам	100	-	0	0,25	100	-	0	0,25	0	-	100	>128
Колистин	74,1	-	25,9	64	73,7	-	26,3	64	85,7	-	14,3	32
Имипенем	62,1	12,9	25	16	10,5	0	89,5	64	2,9	2,9	94,3	128
Меропенем	28,5	40,5	31	32	10,5	0	89,5	>128	0	14,3	85,7	>128
Амикацин	47,4	-	52,6	>128	10,5	-	89,5	>128	11,4	-	88,6	>128
Гентамицин	25,9	-	74,1	>128	15,8	-	84,2	>128	22,9	-	77,1	>128
Триметоприм/сульфаметоксазол	16,4	2,6	81	>128	47,4	0	52,6	>128	22,9	0	77,1	>128
Цефепим	11,2	1,7	87,1	>128	0	0	100	>128	0	0	100	>128
Цефтазидим	10,3	1,7	87,9	128	0	0	100	>128	0	0	100	>128
Пиперацillin/тазобактам	4,3	-	95,7	>128	0	-	100	>128	0	-	100	>128
Левовфлоксацин	1,7	0,9	97,4	128	0	0	100	64	0	0	100	128

Цель работы. Сравнить активность *in vitro* цефтазидима/авибактама с другими антибиотиками в отношении *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз и *P. aeruginosa* у больных с инфекцией кровотока и гематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Чувствительность к цефтазидиму/авибактаму была изучена среди *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз ($n=171$) и *P. aeruginosa* ($n=300$), выделенных из гемокультуры (2007 г. — июнь 2023 г.) от больных с гематологическими заболеваниями и симптомами инфекции, находившихся на лечении в 4 лечебных учреждениях России. Для сравнения были использованы антибиотики, активные в отношении грамотрицательных бактерий. Чувствительность к антибиотикам определяли методом серийных микроразведений в бульоне (EUCAST, 2023). Для интерпретации результатов

чувствительности были использованы критерии EUCAST (2023) — чувствительные (Ч), чувствительные при увеличенной экспозиции (У) и резистентные (Р). Детекция генов карбапенемаз (групп *bla*OXA-48, *bla*KPC, *bla*VIM, *bla*NDM, *bla*IMP) была проведена методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов.

Результаты и обсуждение. В таблице представлены результаты чувствительности *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз. Чувствительность цефтазидима/авибактама в отношении *K. pneumoniae* OXA-48 была абсолютной (100%) в сравнении с колистином (74,1%) и имипенемом (62,1%), и существенно выше в сравнении с остальными антибиотиками. Все *K. pneumoniae* с продукцией KPC были чувствительными только к цефтазидиму/авибактаму и 73,7% — к колистину. Штаммы *K. pneumoniae* с продукцией NDM имели относительно высокую чувствительность только к колистину (85,7%). Значения МПК₉₀ цефтазидима/авибактама у *K. pneumoniae* с продукцией OXA-48 и KPC были наиболее низкими (0,25 мкг/мл для обоих) по сравнению с другими антибиотиками, в то время как с продукцией NDM крайне высокие, составили более 128 мкг/мл (рис. 1). Среди *P. aeruginosa* чувствительность к цефтазидиму/авибактаму составила (79%) и была сопоставимой с амикацином (79,7%), но ниже, чем к колистину (99,7%), табл. Резистентными к меропенему были 27,3% (*n*=82) *P. aeruginosa*, к имипенему 32,3% (*n*=97), причем чувствительность к цефтазидиму/авибактаму сохранили 27 из 82 (32,9%) меропенем-резистентных и 39 из 97 (40,2%) имипенем-резистентных штаммов. Гены приобретенных карбапенемаз были обнаружены у 17,7% (*n*=53) *P. aeruginosa*. Среди *P. aeruginosa* без продукции карбапенемаз чувствительность к цефтазидиму/авибактаму составила 94,3% и была сопоставимой с колистином (99,6%) и амикацином (89,9%). Значение

Таблица 2. Чувствительность *P. aeruginosa* к цефтазидиму/авибактаму в сравнении с другими противомикробными препаратами

Противомикробный препарат	<i>P. aeruginosa</i> , <i>n</i> =300				<i>P. aeruginosa</i> без продукции карбапенемаз, <i>n</i> =247				<i>P. aeruginosa</i> с продукцией карбапенемаз, <i>n</i> =53			
	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₉₀ мкг/мл	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₉₀ мкг/мл	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₉₀ мкг/мл
Цефтазидим/авибактам	79	—	21	32	94,3	—	5,7	4	7,5	—	92,5	32
Колистин	99,7	—	0,3	1	99,6	—	0,4	1	100	—	0	0,5/1
Амикацин	79,7	—	20,3	128	89,9	—	10,1	32	32,1	—	67,9	>128
Меропенем	65,7	7	27,3	64	79,8	8,1	12,1	16	0	1,9	98,1	128
Левовфлоксацин	—	74,6	25,4	32	—	89	11	4	—	0	100	128
Цефепим	—	74,3	25,7	16	—	89,5	10,5	16	—	3,8	96,2	32
Пиперациллин/тазобактам	—	71,3	28,7	64	—	85,8	14,2	32	—	3,8	96,2	128
Имипенем	—	67,7	32,3	128	—	82,2	17,8	16	—	0	100	>128
Цефтазидим	—	67,3	32,7	32	—	81,8	18,2	16	—	0	100	64

МПК₉₀ цефтазидима/авибактама (4 мкг/мл) было существенно ниже, чем амикацина (32 мкг/мл).

Заключение. Определена максимальная активность *in vitro* цефтазидима/авибактама в отношении *K. pneumoniae* с продукцией OXA-48 и KPC и высокая у *P. aeruginosa* без продукции карбапенемаз в сравнении с другими антибиотиками.

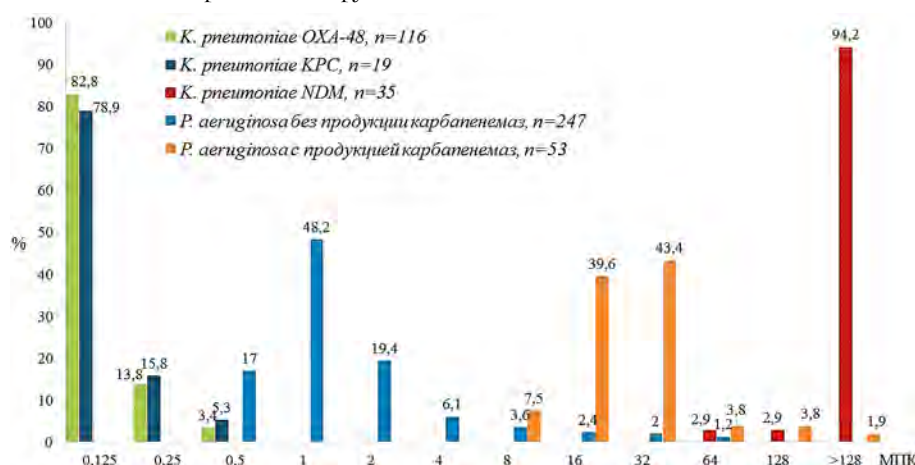


Рис. 1

Финякина М. Н., Никифорова К. А., Капранов Н. М., Суримова В. А., Чавынчак Р. Б., Гальцева И. В., Лукина Е. А.

ОЦЕНКА СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА Т-ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ (ПНГ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В основе патогенеза ПНГ лежит комплемент-опосредованный лизис эритроцитов вследствие приобретенного генетического дефекта поверхностных мембран эритроцитов. Фенотипический спектр заболевания, клиническое течение и ответ на патогенетическую терапию ингибиторами комплемента характеризуется исключительной вариабельностью, не имеющей до настоящего времени удовлетворительного объяснения. Система комплемента — важный механизм врожденного иммунитета, имеет тесные связи

с эффекторами приобретенного иммунного ответа, что дает основание предположить, что оценка состояния Т-клеточного звена иммунного ответа может предоставить ценную информацию для изучения патогенеза ПНГ.

Цель работы. Изучение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови у больных ПНГ.

Материалы и методы. Иммунофенотипический анализ различных субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови проведен



Рис. 1

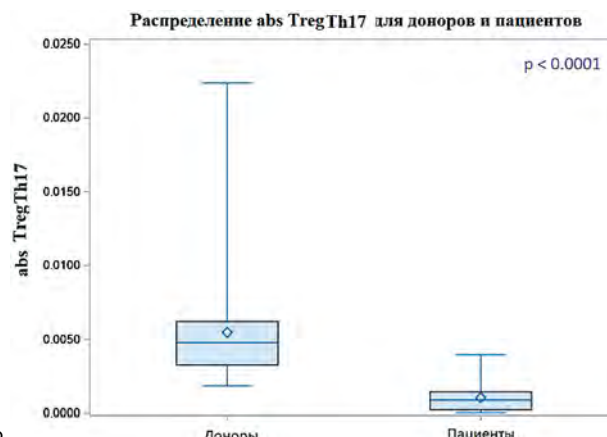


Рис. 2

у 18 больных ПНГ ($n=18$), из них у 8 диагноз, в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, установлен впервые (группа нелеченых больных), остальные получали патогенетическую терапию ингибитором С5-компонента комплемента более 6 месяцев, в том числе 3 пациента — более 12 месяцев. Соотношение мужчин и женщин составило 10:8, медиана возраста — 42 года (20–69 лет). Контрольная группа включала 40 доноров крови, в возрасте от 20 до 60 лет, медиана — 37 лет (м/ж 28:12). Иммунофенотипирование лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител к Т-хелперам общим (ТН, CD3⁺CD4⁺), Т-регуляторным клеткам (Treg, CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}), а также Treg, несущим иммунофенотипы Т-хелперов 17 типа (TregTH17, CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}CCR6⁺CCR4⁺CCR10⁺) и Т-хелперов 22 типа (TregTH22, CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}CCR6⁺CCR4⁺CCR10⁺). Статистическая обработка результатов выполнена с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Хабибуллин Н. Р., Мальчикова А. О., Хрульнова С. А., Коваль Н. О., Ликольд Е. Б., Клясова Г. А.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ РЕДКИХ ВИДОВ *ASPERGILLUS* spp. ПРИ ИНВАЗИВНОМ АСПЕРГИЛЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основными возбудителями ИАЛ являются *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger*, однако за последние годы наблюдается увеличение других видов *Aspergillus* spp., включая штаммы с природной устойчивостью к противогрибковым препаратам. Так, природной резистентностью к амфотерицину В обладают *A. nidulans*, *A. terreus* и *A. alliaceus*, а к вориконазолу — *A. lentulus* и *A. calidoustus*.

Цель работы. Провести с помощью таргетного ДНК-секвенирования верификацию до вида штаммов *Aspergillus* spp., которые на основании морфологической идентификации (микроскопии) были отнесены к категории штаммов с природной резистентностью к противогрибковым препаратам.

Материалы и методы. В исследование были включены штаммы *Aspergillus* spp., выделенные из жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) от больных ФГБУ «НМИЦ гематологии» с ИАЛ и гематологическими заболеваниями (2000–2022 гг.). Культуру *Aspergillus* spp. получали на среде Чапека или Сабуро с декстрозой. Идентификацию *Aspergillus* spp. проводили на основании микроскопии с использованием атласа (de Hoog G.S. et al., 2021). Во всех случаях одновременно проводили идентификацию методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (MBT Filamentous Fungi Library 2.0, Bruker). В качестве критерия надежной идентификации мицелиальных грибов использовали коэффициент совпадения (КС) $>1,9$, если два и более результата идентификации совпадали по виду, или КС $>1,2$ при совпадении по виду четырех первых идентификаций микроорганизмов. В качестве стандарта идентификации *Aspergillus* spp. использовали таргетное ДНК секвенирование фрагментов генов внутреннего транскрибируемого спейсера (ITS), β -тубулина, кальмодулина и актина.

Результаты и обсуждение. Было проведено исследование 8 *Aspergillus* spp. (*A. nidulans* $n=3$, *A. terreus* $n=3$ и *A. alliaceus* $n=2$), которые по результатам морфологической идентификации были отнесены к категории штаммов с природной резистентностью к амфотерицину В (табл.). Несовпадение между морфологической идентификацией и секвенированием наблюдалось по 5 (62,5%) из 8 *Aspergillus* spp.,

Результаты и обсуждение. Анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов показал, что абсолютное число TregTH17 и TregTH22 у больных ПНГ было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p_1<0,0001$ и $p_2<0,0001$). Графики распределения данных показателей для пациентов и контрольной группы представлены ниже. Однофакторный анализ изученных лабораторных показателей у нелеченых больных ПНГ и пациентов, получающих патогенетическую терапию, достоверных различий не выявил ($p>0,05$).

Заключение. Выявленные изменения в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов у больных ПНГ могут свидетельствовать о дефиците регуляторной функции специализированных субпопуляций Т-лимфоцитов, ответственных за контроль иммунной толерантности к собственным антигенам, что обосновывает целесообразность дальнейшего изучения взаимосвязи выявленных нарушений с особенностями течения ПНГ и ответом на патогенетическую терапию.

между результатами масс-спектрометрии и таргетным ДНК секвенированием — по 3 (37,5%) из 8 штаммов. Всеми использованными методами была подтверждена только видовая принадлежность *A. nidulans* ($n=3$). Все штаммы, исходно идентифицированные на основании микроскопии как *A. terreus* ($n=3$) и *A. alliaceus* ($n=2$), имели другую видовую принадлежность на основании таргетного ДНК секвенирования. При сравнении MALDI-TOF MS с таргетным ДНК секвенированием было совпадение по 5 штаммам (*A. nidulans* $n=3$, *A. tamarii* $n=2$), в то время как *A. micronesiensis* и *A. chevalieri* не удалось идентифицировать с помощью масс-спектрометрии, а *A. citrinoterreus* был идентифицирован как *A. terreus*.

Заключение. Отмечено совпадение результатов идентификации разными методами только для *A. nidulans*, в то время как по другим видам *Aspergillus* spp. выявлены несоответствия, особенно при сравнении морфологической идентификации и идентификации с помощью таргетного ДНК секвенирования. Безусловно, исследование необходимо продолжать, но для истинной идентификации редких видов *Aspergillus* spp. и проведения адекватной терапии следует применять таргетное ДНК-секвенирование.

Таблица. Результаты видовой идентификации *Aspergillus* spp. с природной устойчивостью к антимикотикам

№ штамма	Идентификация <i>Aspergillus</i> spp.			
	Морфологическая (микроскопия)	MALDI-TOF MS		Таргетное ДНК-секвенирование
		Вид	Коэффициент совпадения	
1	<i>A. nidulans</i>	<i>A. nidulans</i>	2,0	<i>A. nidulans</i>
2	<i>A. nidulans</i>	<i>A. nidulans</i>	2,0	<i>A. nidulans</i>
3	<i>A. nidulans</i>	<i>A. nidulans</i>	1,8	<i>A. nidulans</i>
4	<i>A. terreus</i>	<i>A. terreus</i>	1,7	<i>A. citrinoterreus</i>
5	<i>A. terreus</i>	<i>A. tamarii</i>	1,5	<i>A. tamarii</i>
6	<i>A. terreus</i>	Не идентифицирован	-	<i>A. micronesiensis</i>
7	<i>A. alliaceus</i>	Не идентифицирован	-	<i>A. chevalieri</i>
8	<i>A. alliaceus</i>	<i>A. tamarii</i>	1,4	<i>A. tamarii</i>

Хабибуллин Н. Р.¹, Мальчикова А. О.¹, Ветехина А. В.², Хрульнова С. А.¹, Ликольд Е. Б.¹, Коваль Н. О.¹, Клясова Г. А.¹

МУТАЦИИ В ГЕНЕ *FKS* У *CANDIDA GLABRATA*: ПЕРВОЕ СООБЩЕНИЕ В РОССИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница»

Введение. *Candida glabrata* входит в число ведущих возбудителей инвазивного кандидоза. Препаратами выбора в лечении инвазивного кандидоза, вызванного *C. glabrata*, являются эхинокандины. Доказано, что мутации в высококонсервативных «hot spot» участках генов *FKS* являются причиной неэффективного лечения эхинокандинами.

Цель работы. Выявить мутационные изменения в «hot spot» участках генов *FKS* среди *C. glabrata*, выделенных из гемокультуры и других стерильных в норме образцов.

Материалы и методы. Проведено изучение штаммов *C. glabrata*, выделенных из стерильных в норме образцов от больных с инвазивным кандидозом в рамках многоцентрового проспективного исследования (2005–2022 гг.). Все штаммы были идентифицированы методом MALDI TOF масс-спектрометрии на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия) в отделе микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Чувствительность к эхинокандинам исследовали методом серийных микроразведений в бульоне RPMI-1640 (Sigma Aldrich, США) согласно рекомендациям Института

клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI, M27M44S, 2022 г.). Чувствительность *C. glabrata* к анидулафунгину и каспофунгину определяли на основании пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК), CLSI, M27M44S, 2022 г. Штаммы оценивали как «чувствительные» при МПК $\leq 0,12$ мкг/мл, «умеренно-резистентные» — при МПК $0,25$ мкг/мл и «резистентные» — при МПК $\geq 0,5$ мкг/мл. Для контроля использовали *C. parapsilosis* ATCC22019 и *C. albicans* ATCC90028. Методом ПЦР (методика Dudiuk et al., 2014) у всех штаммов *C. glabrata* исследовали наиболее распространенные мутации в высококонсервативном «hot spot» 1 участке гена FKS1 (мутации F625S, S629P, D632E/G/Y) и гена FKS2 (мутации F659S/V/Y, S663F/P). Секвенирование по Сэнгеру «hot spot» 1 и «hot spot» 2 участков генов FKS проводили среди штаммов с мутациями, детектированными при ПЦР-исследовании, а также среди эхинокандин-резистентных штаммов. Нуклеотидные последовательности анализировали с помощью программного обеспечения Vector NTI Advance.

Результаты и обсуждение. Всего в исследование было включено 55 *C. glabrata*. Резистентность к анидулафунгину и каспофунгину была определена у 3 (5,5%) штаммов, значения МПК которых варьировали от 0,5 мкг/мл до >8 мкг/мл (табл.), все штаммы были выделены

от больных в ОРИТ без гематологического заболевания. В одном из трех эхинокандин-устойчивых изолятов была обнаружена мутация S663P в «hot spot» 1 гена FKS2. Значение МПК каспофунгина у штамма с мутацией S663P в гене FKS2 было наиболее высоким и составило >8 мкг/мл. Штамм *C. glabrata* с мутацией S663P в гене FKS2 был выделен из крови от больной с панкреонекрозом без гематологического заболевания, находившейся в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Заключение. Впервые в России нами был обнаружен штамм *C. glabrata* с мутацией S663P в гене FKS2. Изолят характеризовался устойчивостью к эхинокандинам и имел экстремально высокое значение МПК каспофунгина (>8 мкг/мл). В этой связи должна быть настороженность при отсутствии эффекта от терапии эхинокандинами.

Таблица. *C. glabrata*, устойчивые к эхинокандинам

№ штамма	Образец	Отделение	Дата выделения	Значения МПК (мкг/мл)		Мутации в FKS1		Мутации в FKS2	
				Анидулафунгин	Каспофунгин	HS1	HS2	HS1	HS2
1	Кровь	ОРИТ	06.03.2019	1	>8	нет	нет	S663P	нет
2	Кровь	ОРИТ	10.06.2013	1	0,5	нет	нет	нет	нет
3	Кровь	ОРИТ	12.06.2013	0,5	0,5	нет	нет	нет	нет

Примечание: HS — «hot spot».

Хайретдинов Р. К., Гиматдинова Г. Р., Кривова С. П., Чибашова А. В., Давыдкин И. Л., Рогозина Л. А., Данилова О. Е.

NT-proBNP КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ТЕЧЕНИЯ ОМЛ

Самарский государственный медицинский университет

Введение. Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) — клональные опухолевые заболевания кроветворной ткани, связанные с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становится блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток. Прогноз течения ОМЛ определяют: во-первых факторы основанные на характеристиках пациента и состоянии его общего здоровья и во вторых факторы, обусловленные биологическими характеристиками лейкоэмического клона. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания имеют особое значение, поскольку они влияют на переносимость лечения, раннюю смерть и выживаемость пациентов, получающих полихимиотерапию.

Цель работы. Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) является общепризнанным маркером нарушения сердечной функции. Определение уровня NT-proBNP в плазме крови помогает оценить степень тяжести хронической сердечной недостаточности, прогнозировать дальнейшее развитие заболевания, а также оценивать эффект проводимой терапии. Однако до сих пор мало что известно о влиянии уровней NT-proBNP на прогноз течение у пациентов с ОМЛ.

Материалы и методы. Мы провели проспективное исследование и наблюдение за 156 пациентами с ОМЛ (медиана возраста 62 года диапазон возраста 21–79 лет; из них моложе 60 лет — 74, старше 60 лет — 82 пациента; женщин 59 человек, мужчин 53). Период

наблюдения: 2018–2022 годы. Индукционная терапия (1–2 курса) проводилась по схеме 7+3 или при наличии противопоказаний малыми дозами цитарабина, консолидация по схемам 7+3 Ida, цитарабин в высоких дозах, FLAG-IDA или продолжалось ведение курсами малых доз цитарабина у коморбидных пациентов. Определение уровня NT-proBNP проводили до начала терапии. Оценивались наступление полной ремиссии, отсутствия ремиссии после 3 курсов химиотерапии и смерть в течение 60 дней от момента начала химиотерапии.

Результаты и обсуждение. У 63,8% выявлен повышенный уровень NT-proBNP, а у 36,2%, уровень находился в пределах нормы (0–125 пг/мл), а у 6,4% NT-proBNP превышал 1500 пг/мл. Уровни NT-proBNP значительно различались между пациентами в возрасте до 60 лет ($146,7 \pm 78,3$ пг/мл) и пациентами старше 60 лет ($226 \pm 91,7$ пг/мл). У пациентов с ECOG 1 и больше NT-proBNP ($325,1 \pm 91,9$ пг/мл) был значительно выше по сравнению с пациентами с ECOG 0 ($133,6 \pm 74,1$ пг/мл) ($p=0,008$). После индукционной терапии 70,2% была достигнута полная ремиссия, у 20,2% не было ремиссии, а 9,6% умерли в течение 60 дней после начала химиотерапии. Средние уровни NT-proBNP значительно различались у пациентов с ремиссией, без ответа и ранней летальностью: 153,3, 225,9 и 735,5 пг/мл соответственно ($p<0,0001$).

Заключение. Таким образом, NT-proBNP может быть одним из прогностических факторов течения и прогноза ОМЛ.

Хамаганова Е. Г., Хижинский С. П., Урыбин И. Ю., Кузьминова Е. П., Абдрахимова А. Р., Леонов Е. А., Лепехина М. А., Васильева В. А., Дроков М. Ю., Покровская О. С., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

HLA-DQ G2 РЕЦИПИЕНТА И РАЗВИТИЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ ГАПЛО-ТГСК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. HLA-молекулы класса II — гетеродимеры, образующиеся при соединении α - и β -цепей. Полиморфизм у HLA-DQ характерен для обеих цепей. Дополнительное разнообразие HLA-DQ обеспечивается трансдимеризацией α -цепи от одного родителя с β -цепью от другого. На успешную димеризацию HLA-DQ влияет стабильность гетеродимера; α -цепи аллелей DQA1*02, 03, 04, 05 и 06 образуют устойчивые гетеродимеры с β -цепями аллелей DQB1*02, 03 и 04 (молекулы группы G1), а α -цепи DQA1*01 с β -цепями аллелей DQB1*05 и 06 (молекулы группы G2). Имеются ограничения, не благоприятствующие трансдимеризации α -цепей G1 с β -цепями G2 или α -цепей G2 с β -цепями G1. У человека может быть 1, 2 или 4 уникальные молекулы HLA-DQ. При неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) носительство HLA-DQ G2 снижает безрецидивную вы-

живаемость и повышает риск развития рецидива по сравнению с больными с HLA-DQ G1/G1 [Petersdorf et al., 2022].

Цель работы. Цель — исследовать влияние HLA-DQ G2 реципиента на развитие несостоятельности трансплантата после гапло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование вошли 167 больных различными гемобластозами, которым в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было выполнено 192 гапло-ТГСК. HLA-типирование выполнялось методом секвенирования следующего поколения с использованием MiSeq (Illumina, США), повторное — PCR-SSO с использованием Luminex (Immucor, США). Сравнения групп проводили с помощью критерия хи-квадрат, при необходимости — точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Несостоятельность транспланта-та (НТ) имела место после 60 гапло-ТГСК (31%). Первичная НТ развилась после 44 (23%). Больные были разделены на 2 группы: в первую вошли больные, гомозиготные по HLA-DQ G2 (DQ G2/G2), во вторую — все остальные (см. таблицу). Больные в обеих группах не имели достоверных различий по изученным характеристикам. Однако у гомозигот по HLA-DQ G2 имела тенденция к уменьшению частоты развития НТ — у них НТ наблюдалась после 6 гапло-ТГСК (18%) vs. 54 (34%) у больных с HLA DQ G1/G1+ G1/G2 ($p=0,076$). Исследовали влияние числа уникальных молекул (1, 2 или 4) у реципиентов, гомозиготных по HLA-DQG2, на развитие НТ. Выявлено, что при 1й уникальной молекуле у реципиента ($n=10$) НТ имела место после 4 гапло-ТГСК (40%). Во всех случаях это была первичная НТ. При 2 уникальных молекулах ($n=4$) НТ (первичная) отмечена после одной гапло-ТГСК (25%). 4 уникальных молекулы имели реципиенты 19 гапло-ТГСК; развитие НТ наблюдалось после одной (5%), различия между группами имели тенденцию к достоверности ($p=0,066$). Ни в одном случае при 4 уникальных молекулах HLA-DQG2 у реципиента не отмечено развития первичной НТ (различия между группами по частоте первичной НТ достоверны, $p=0,015$).

Заключение. Установлено влияние молекулы HLA-DQ на снижение частоты развития НТ после гапло-ТГСК. Наименее часто НТ развивается встречается у больных, являющихся носителями четырех уникальных молекул HLA-DQ G2. Механизм данного явления не известен. Включение в HLA-типирование генов DQA1, как и DQB1 для определения вида и числа молекул HLA-DQ будет способствовать снижению рисков при аллогенных ТГСК.

Таблица. Характеристики больных, включенных в исследование, зависимости от HLA-DQ реципиента ($n=192$)

Характеристика	Реципиент HLA DQ G2/G2, N=33 (17%)	Реципиент HLA G1/G1+G1/G2, N=159 (83%)	P-value
Пол, n (%)			
жен	17 (52%)	83 (52%)	P=0,943
муж	16 (48%)	76 (48%)	
Возраст, медиана (МКР)	35,5 (18–65)	35 (10–71)	P>0,05

Характеристика	Реципиент HLA DQ G2/G2, N=33 (17%)	Реципиент HLA G1/ G1+G1/G2, N=159 (83%)	P-value
Диагнозы, n (%)			
ОМЛ	15 (46%)	80 (50%)	P>0,05
ОЛЛ	11 (33%)	42 (27%)	
ХМЛ	1 (3%)	8 (5%)	
МДС	5 (15%)	15 (9%)	
Лимфома	1 (3%)	11 (10%)	
Первичный миелофиброз	0	3 (2%)	
Трансплантат, n (%)			
КМ	0	14 (9%)	P=0,077
СКК	33 (100%)	145 (91%)	
Кондиционирование, n (%)			
MAC	3 (9%)	11 (7%)	P=0,663
RIC	30 (91%)	148 (93%)	
ДСА, n (%)			
Нет	20 (61%)	120 (75%)	P=0,217
Есть	1 (3%)	3 (2%)	
Нет данных	12 (36%)	36 (23%)	
Анти-HLA AT, n (%)			
Нет	17 (52%)	104 (65%)	P=0,236
Есть	4 (12%)	19 (12%)	
Нет данных	12 (36%)	36 (23%)	
Профилактика РТПХ			
Посттрансплантационный циклофосфамид	25 (76%)	124 (78%)	P=0,780
Альфа/бета Т-деплеция	8 (24%)	35 (22%)	
Развитие несостоятельности трансплантата, n (%)			
Несостоятельность	6 (18%)	54 (34%)	P=0,076
Отсутствие несостоятельности	27 (82%)	105 (66%)	
Развитие первичной несостоятельности трансплантата, n (%)			
Первичная несостоятельность	5 (15%)	39 (25%)	P=0,244
Отсутствие первичной несостоятельности	28 (85%)	120 (75%)	
Развитие вторичной несостоятельности трансплантата, n (%)			
Вторичная несостоятельность	1 (3%)	15 (9%)	P=0,226
Отсутствие вторичной несостоятельности	32 (97%)	144 (91%)	

Хамаганова Е. Г., Кузьминова Е. П., Абдрахимова А. Р., Леонов Е. А., Лепехина М. А., Хижинский С. П., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н.

МУЛЬТИЛОКУСНОЕ ОПТИМАЛЬНОЕ И ИНОЕ HLA-ТИПИРОВАНИЕ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК БАЗЫ ДАННЫХ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Комплекс HLA-генов включает 12 классических генов, 11 из которых являются полиморфными: A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1 и -DPB1. Анти-HLA антитела (АТ) могут образовываться к любой полиморфной HLA-специфичности, поэтому Центр международных исследований в области трансплантации стволовых клеток крови и костного мозга (CIBMTR, USA) рекомендует в качестве оптимального типирования при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) типирование по всем 11 HLA-генам с адекватным покрытием генов

для получения результатов на уровне 2-польных назначений. Ген HLA-DPB1 включен CIBMTR в минимальные требования к типированию при алло-ТГСК.

Цель работы. Цель — анализ базы данных доноров алло-ГСК ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для выявления числа оптимально HLA-типированных доноров; доноров, типированных в соответствии с минимальными требованиями CIBMTR; доноров, типированных в соответствии с требованиями для включения в Федеральный Регистр.

Материалы и методы. В исследование включены 17709 доноров базы данных ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России на 25 октября 2023 года. Геномная ДНК выделялась из крови, собранной в пробирки с ЭДТА, в соответствии с рекомендациями производителей. HLA-типирование 7240 доноров проводилось методом PCR-SSO с использованием платформы Lumiplex и реактивов Immucor (USA). Остальные доноры типированы методом секвенирования следующего поколения (NGS) на платформе MiSeq (Illumina, USA) в соответствии с рекомендациями производителей наборов для HLA-типирования методом секвенирования следующего поколения (NGS — next generation sequencing) (One Lambda, USA; CareDx, USA; Scisco, USA; GenDx, the Netherlands, Партекс, РФ).

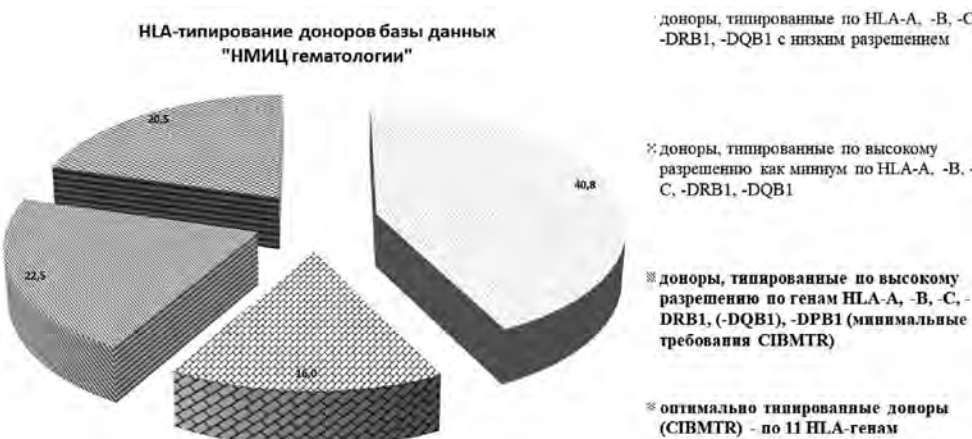


Рис.

Результаты и обсуждение. Все доноры базы данных ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России типированы как минимум по 5 HLA-генам: A, -B, -C, -DRB1, -DQB1. У 7240 доноров (40%), типированных методом PCR-SSO, результаты получены на уровне низкого разрешения (первого поля). Остальные 10469 доноров типированы с высоким разрешением. Из них 2834 донора (16,0%) типированы по 5 HLA-генам (A, -B, -C, -DRB1, -DQB1), что соответствует требованиям для включения доноров в российский Федеральный Регистр. У 3994 доноров (23%) также дополнительно имеется как минимум типирование по гену HLA-DPB1. 3641 доноров (21%) типированы по всем 11 классическим полиморфным HLA-генам.

Заключение. Большая часть доноров базы данных доноров алло-ГСК ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (60%) типирована в соответствии с требованиями для включения в Федеральный Регистр. Пятая часть доноров базы данных типирована по всем 11 классическим полиморфным HLA-генам с высоким разрешением (второго поля), что является оптимальным для трансплантации аллогенных стволовых клеток. Более 22% доноров типированы как минимум по 6 HLA-генам, включая ген HLA-DPB1, что соответствует минимальным требованиям CIBMTR. Расширение когорты оптимально типированных доноров в Федеральном Регистре будет способствовать улучшению результатов неродственных трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в России.

Харасова З. М., Митина Т. А., Катаева Е. В., Трифонова Е. В., Черных Ю. Б., Белоусов К. А., Захаров С. Г., Высоцкая Л. Л., Варданян Р. В., Текеева З. Р., Журавлев О. Р., Ворошкевич А. А.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕНЕТОКЛАКСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОМЛ

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Введение. Внедрение Венетоклакса позволило интенсифицировать терапию острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у пожилых, а также у молодых коморбидных пациентов, которым невозможно провести стандартную терапию 7+3. Анализ результатов клинических исследований венетоклакса в комбинации с гипометилирующими агентами (ГМА) и низкими дозами цитарабина у пожилых пациентов показали более высокую общую выживаемость. Далее представлен собственный опыт применения венетоклакса при лечении ОМЛ в гематологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Цель работы. Оценить эффективность терапии Венетоклаксом в комбинации с ГМА и у пациентов с впервые выявленным и рецидивным/рецидивирующим течением ОМЛ.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 20 пациентов с ОМЛ, получавших лечение Венетоклаксом+ГМА. Диагноз пациентам устанавливался на основании цитологического, цитохимического, иммунофенотипического, молекулярно-генетического исследования аспирата костного мозга с определением мутаций FLT3. Среди пациентов 10 женщин (50%), 10 мужчин (50%) в возрасте от 28 до 73 лет (среднее 50 лет). Из них 3 пациента (15%) с впервые выявленным ОМЛ и 17 (85%) с первично-рефрактерным/рецидивирующим течением заболевания. Схема Венетоклаксом + ГМА назначалась во 2 линии у 12 (60%) и в 3 линии — 5 пациентам (25%). В качестве предшествующей терапии пациентам проводилась стандартная полихимиотерапия (у 70% по программе 7+3, 15% малые дозы цитарабина). Программа венетоклакса + ГМА предусматривала применение венетоклакса в первом цикле 100 мг *per os* в 1-й день, 200 мг — во 2-й день,

400 мг — на 3-й день по 28-й день. Во всех последующих 28-дневных циклах доза венетоклакса составляла 400 мг в сутки. Также пациенты получали Децитабин 20 мг/м² внутривенно капельно с 1-го по 5-й день или азацитидин в дозе 75 мг/м² подкожно с 1-го по 7-й день, цикл 28 дней. Всем пациентам проводилась сопроводительная терапия, профилактика туноролитического синдрома и гемокомпонентная терапия по показаниям. 15% (3 пациента) имели FLT3 позитивный статус, им проводилась терапия венетоклаксом+ГМА в сочетании с ингибитором FLT3 — мидостаурином 50 мг 2 раза в день *per os*.

Результаты и обсуждение. Ме наблюдения 8 месяцев, средняя выживаемость не достигнута. Оценка эффективности лечения проводилась на 28 день цикла методом цитологического исследования костного мозга. Всего полная ремиссия/полная ремиссия с неполным восстановлением достигнута у 75% (15) пациентов. Полная ремиссия достигнута у 2 из 3 пациентов с впервые выявленным ОМЛ. К ноябрю 2023 г. живы 13 (65%), умерло 7 пациентов (35%). У 3 (15%) диагностирован рецидив заболевания. Алло-ТГСК проведена 6 пациентам (30%). У 7 (35%) пациентов наблюдалась нейтропения IV степени, у 2 (10%) фебрильная нейтропения, у 2 (10%) анемия тяжелой степени и тромбоцитопения 4 ст., а также инфекционные осложнения: пневмония 1 (5%), сепсис 1 (5%), флегмона бедра 1 (5%), грибковый стоматит 3 (15%).

Заключение. Терапия Венетоклаксом показала высокую эффективность и приемлемую токсичность в качестве терапии у пациентов с впервые выявленным и первично-рефрактерным/рецидивирующим ОМЛ. Однако, учитывая небольшой период наблюдения, необходим дальнейший мониторинг и оценка эффективности лечения.

Хижа В. В., Скверчинская Е. А., Миндукшев И. В.

МОРФОЛОГИЯ ЭРИТРОЦИТОВ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, РАН

Введение. Деформируемость эритроцитов, ДЭ, является базовой характеристикой их способности проходить через капилляры, размер которых может быть меньше самих эритроцитов, поскольку тесное соприкосновение эритроцитов и эндотелия сосудов необходимо для эффективного газообмена. ДЭ зависит от соотношения площади мембраны и объема; метаболизма (поддержание работы водно-солевого постоянства); структурных компонентов белков цитоскелета. Нарушение морфологии влечет изменение ДЭ, что приводит к сокращению срока циркуляции. Помимо прямого подавления эритропоэза, в условиях противоопухолевой химиотерапии, ХТ, усиление элиминации aberrantных эритроцитов может быть еще одной причиной гемолитической анемии.

Цель работы. Оценка морфологии эритроцитов больных, получающих курсовое противоопухолевое лечение.

Материалы и методы. Пациенты ($n=12$) получали лечение флоруидином + циклофосфамидом (АС) или паклитакселом/доцетакселом + цисплатином (ТС, $n=13$), точки взятия после 3–4 курсов ХТ. Для сравнения взяты эритроциты здоровых людей, $n=9$ (контроль) или подвергнутых

ex vivo действию 24 ч. паклитаксела (ТАХ), цисплатины (PLAT), доксорубина (RUBI) и циклофосфамида (PHOS) при концентрациях, соответствующих максимальным терапевтическим.

Результаты и обсуждение. Преобладающей формой нарушения при действии таксанов были стоматоциты I–III степени (рис. фото). Уровень морфологических нарушений эритроцитов при действии антибиотиков и алкилирующих препаратов (циклофосфамид, препараты платины) был значительно ниже, чем при действии таксанов (рис. внизу). Основными видами нарушений были усиление центральной ямки (мишеневидные), эхиноциты I–II, контрольные (необработанные) эритроциты имели преимущественно форму дискоцитов. Сравнение морфологии эритроцитов онкобольных и эритроцитов *ex vivo*, показало, что наибольшее влияние на морфологию эритроцитов оказывают паклитаксел и доцетаксел. Таксаны вызывают стоматоцитоз, который усиливается при комбинированном применении с препаратами платины. Антрациклины и алкилирующие препараты оказывают менее выраженный негативный эффект, и не вызывают образования необратимых форм (стоматоциты).

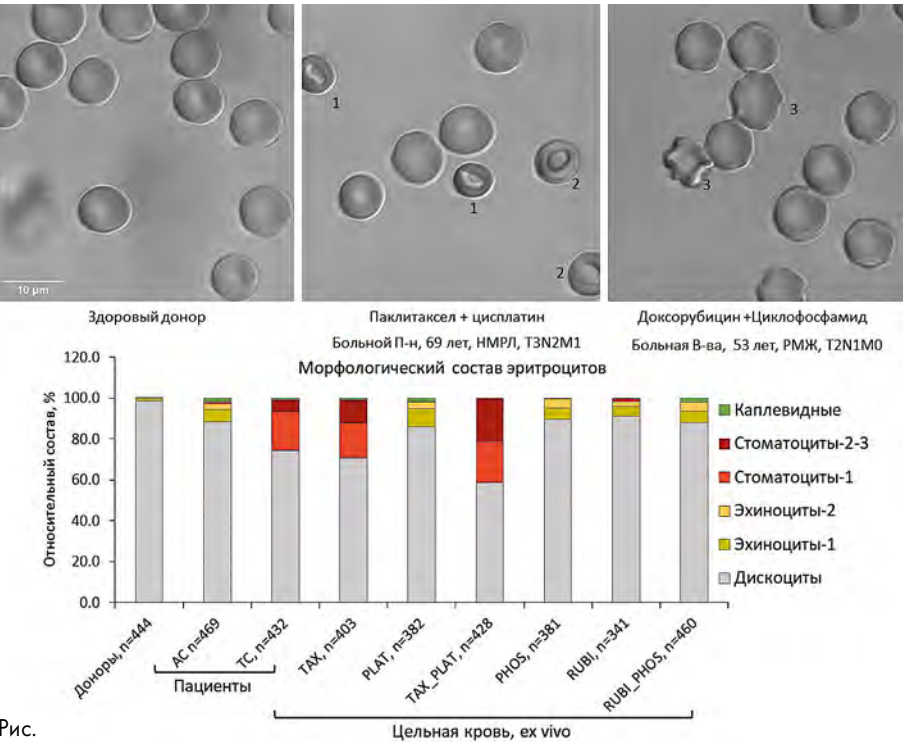


Рис.

Хижинский С. П., Хамаганова Е. Г., Кузьминова Е. П., Леонов Е. А., Лелехина М. А., Абдрахимова А. Р., Покровская О. С.,
Васильева В. А., Кузьмина Л. А.

АНАЛИЗ МУЛЬТИЛОКУСНЫХ HLA-ГАПЛОТИПОВ В СЕМЬЯХ БОЛЬНЫХ С ПОКАЗАНИЯМИ К ПРОВЕДЕНИЮ АЛЛОГЕННОЙ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. «Золотым стандартом» изучения HLA-гаплотипов являются семейные исследования. HLA-гаплотипы (совокупность HLA-генов, лежащих на одной хромосоме) построенные на основе наблюдений за сегрегацией HLA-аллелей в пределах семьи, реально существуют в человеческой популяции. Сведения о существующих HLA-гаплотипах используются в качестве справочных при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) для проверки результатов HLA-типирования и предсказания, ожидаемых, HLA-гаплотипов.

Цель работы. Выявление мультилокусных HLA-гаплотипов и анализ частот их встречаемости в семьях больных с назначением к HLA-типированию для проведения алло-ТГСК.

Материалы и методы. HLA-гаплотипы были исследованы в 109 семьях больных, имеющих заболевания системы крови. HLA-типирование больных и членов их семей проводилось методом NGS по 11 HLA-генам — A, B, C, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPA1 и DPB1 на уровне высокого разрешения (двух полей) в лаборатории тканевого типирования ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ. В каждой отдельной семье была проведена сегрегация мультилокусных HLA-гаплотипов. Частоты гаплотипов определялись прямым подсчетом.

Результаты и обсуждение. В исследованных семьях выявлено 360 копий HLA-гаплотипов. Установлен 331 уникальный мультилокусный HLA-гаплотип. В таблице 1 указаны наиболее частотные гаплотипы. HLA-гаплотипы, установленные в нашем исследовании, и HLA-гаплотипы, ранее определенные для доноров из регистров неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток, обладают как значительной схожестью в распределении и частоте, так и некоторыми отличиями. В таблице 2 укороченные 5-локусные варианты гаплотипов (A-B-C-DRB1-DQB1) являются первым и вторым по распространенности HLA-гаплотипами в большинстве российских регистров. В семьях больных с показаниями к алло-ТГСК их частоты несколько ниже, что объясняется несколькими причинами: применением ЕМ-алгоритма для подсчета частот HLA-гаплотипов

у доноров регистров, разным числом типированных HLA-генов, разным уровнем разрешения, а также тем, что в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России лечатся больные различного этнического происхождения из всех Федеральных округов России, а в регистрах доноров в основном преобладают русские. HLA-гаплотип A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQA1*01:01-DQB1*05:01/263 в исследованных семьях определялся только с генами DPA1*01:03-DPB1*04:01P с частотой 1,1%. Этот HLA-гаплотип (без DPA1-DPB1) является первым по распространенности у финнов с частотой 8,3%, и выявляется у них в основном с аллелем DPB1*04:02. У доноров регистров с преобладанием русских данный гаплотип обычно занимает третье место по распространенности с частотой примерно 2,5%, являясь первым по распространенности среди доноров регистра ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России с частотой 3,2%.

Заключение. Проведенное исследование позволило установить реальные мультилокусные HLA-гаплотипы, существующие в российской популяции, которые могут быть использованы в клинической практике в качестве референсных для анализа результатов HLA-типирования и предсказания ожидаемых HLA-гаплотипов.

Таблица 1

Гаплотип	Кол-во
A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DRB5*01:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02-DPA1*01:03-DPB1*04:01P	5
A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQA1*01:01-DQB1*05:01/263-DPA1*01:03-DPB1*04:01P	4
A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DRB3*01:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01/163N-DPA1*01:03-DPB1*04:01P	3
A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DRB3*01:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01/163N-DPA1*02:01-DPB1*01:01P	3

Таблица 2

Гаплотипы	Частоты в российских регистрах
A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-(DRB3*01:01-DQA1*05:01)-DQB1*02:01/163N	3–4%
A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-(DRB5*01:01-DQA1*01:02)-DQB1*06:02	2,3–3%

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛАТУЗУМАБ ВЕДОТИНА У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ДИФFUЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. Результаты лечения рефрактерной/рецидивирующей диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (р/р ДВККЛ) остаются неудовлетворительными. При развитии первичной рефрактерности, рецидива медиана выживаемости пациентов составляет не более 7 месяцев. Перспективным направлением терапии является применение таргетных препаратов для прицельного лекарственного воздействия на опухолевые клетки. Такой мишенью у пациентов с ДВККЛ может являться молекула CD79b. Препарат Полатузумаб ведотин представляет собой конъюгат анти-CD79b антитела и химиотерапевтического препарата.

Цель работы. Проанализировать опыт применения препарата Полатузумаб ведотин, его эффективность и переносимость у пациентов с р/р ДВККЛ.

Материалы и методы. Полатузумаб ведотин в составе химиотерапии назначен 5 пациентам с р/р ДВККЛ, с медианой возраста 41 год (36–65 лет), находившимся на лечении в ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России» в 2020–2023 гг. (таблица). На момент начала терапии с применением Полатузумаб ведотина III–IV стадия заболевания зафиксирована у 100% пациентов. У 4 (80%) пациентов установлена первичная рефрактерность, у 1 (20%) — поздний рецидив заболевания после инициальной терапии. Среднее количество линий предшествующей терапии — 2 (1–3). Препарат применяли в комбинации со схемами химиотерапии: Pola-BR — 4 (80%) больным, Pola-mNHL-BFM-90 — 1 (20%) пациенту. Среднее количество циклов с Полатузумаб ведотином составило 5 (диапазон 3–6). Ответ на терапию оценивался при помощи КТ и ПЭТ/КТ в соответствии с критерием LYRIC 2014.

Результаты и обсуждение. После терапии с включением Полатазумаб ведотина полный ответ (ПО) достигнут у 3 (60%) пациентов. Двум из них с целью консолидации ответа выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), ремиссия сохраняется более 12 месяцев. У третьей пациентки

ПО — более 36 месяцев. У 1 (20%) больного достигнут частичный ответ (ЧО), планируется оценка состояния ремиссии. У 1 (20%) пациентки установлена множественная лекарственная устойчивость к проводимой терапии и прогрессия заболевания, она переведена на альтернативное лечение (табл.). Курсы с включением Полатагузамаб ведотина удовлетворительно переносились пациентами ($n=4$, 80%). Реакций на введение не отмечалось. Гематологическая токсичность в виде нейтропении I–IV степени отмечалась в 2 (40%) случаях, анемия III степени — в 1 (20%) и тромбоцитопения III степени — в 1 (20%) случае, которые были вызваны, в том числе и применением полихимиотерапии.

Заключение. Терапия с включением Полатузумаб ведотина оказалась эффективна как у пациентов с рецидивом ДВККЛ, так и при первичной резистентности заболевания. Применение препарата характеризуется удовлетворительной переносимостью. Комбинация Полатузумаба ведотина с различными режимами химиотерапии может быть использована у пациентов р/р ДВККЛ в качестве «bridge»-терапии перед проведением ауто-ТГСК.

Таблица. Характеристика пациентов

Пациент (пол/ возраст (лет))	Диагноз	Терапия до Полтаузумаб введена	Статус заболевания перед Полтаузумаб введением	Курсы химиотерапии с Полтаузумаб введением	Ответ
ж/36	ДВККЛ, подтип по-ГСВ/ABC, IIIA стадия	6 R-DA-EPOCH 6 R-GDP	Первично-резистентное течение	6 Pola-BR	ПО
м/41	ДВККЛ, подтип по-ГСВ/ABC, III A стадия	6 R-CHOP	Полный ответ, поздний рецидив	6 Pola-BR	ПО
ж/41	ДВККЛ, IV A стадия	2 R-B, 1 R-DHAP, 2R-CHOP+леналидомид	Первично-резистентное течение	6 Pola-BR	ПО
ж/65	ДВККЛ, подтип по-ГСВ/ABC, III A стадия	8 R-CHOP, 2 R-GDP	Первично-резистентное течение	3 Pola-BR	ПЗ
м/41	ДВККЛ, подтип ГСВ, IV A стадия	6 R-CHOP 2 DHAP	Первично-резистентное течение	4 Pola + NHL-BFM-90	ЧО

Примечание: ПЗ — прогрессия заболевания; ЧО — частичный ответ; ПО — полный ответ.

Хрульнова С. А.¹, Фёдорова А. В.¹, Фролова И. Н.¹, Ветохина А. В.², Молчанова И. В.³, Куцевалова О. Ю.⁴, Ликольд Е. Б.¹, Клясова Г. А.¹

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ РАЗНЫХ СИКВЕНС-ТИПОВ *K. PNEUMONIAE* С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ ИНФЕКЦИИ КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», г. Иркутск, ³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, ⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Введение. *Klebsiella pneumoniae* является одним из наиболее проблемных патогенов в мире, в первую очередь из-за возрастания в популяции числа резистентных к антимикробным препаратам штаммов. В последние годы увеличилась доля *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз в этиологии инфекций кровотока.

Цели работы. Изучить чувствительность к антимикробным препаратам *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз (СР-*K. pneumoniae*), принадлежащих к ведущим сиквенс-типам.

Материалы и методы. Материалом исследования были *K. pneumoniae*, выделенные из гемокультуры от больных, находившихся на стационарном лечении в 4 лечебных учреждениях России (2003–2022). Чувствительность *K. pneumoniae* к антимикробным препаратам оценивали согласно критериям EUCAST (2023). Детекция генов карбапенемаз (групп КРС, OXA-48, IMP, VIM, NDM) была проведена с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов (АмплиСенс, ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии»). Для генотипирования использовали метод мультилокусного секвенирования-типирования (MLST) по Sanger (https://bigdb.web.pasteur.fr/klebsiella/klebsiella.html).

Результаты и обсуждение. Всего было исследовано 159 изолятов *СР-К. pneumoniae*, среди которых преобладали гены карбапенемаз OXA-48 (71,1%; $n=113$), затем следовали сочетание OXA-48+NDM (13,2%; $n=21$), KPC (10,7%; $n=17$) и NDM (3,1%; $n=5$). По одному штамму (по 0,6%) несли сочетание генов карбапенемаз OXA-48+KPC, NDM+KPC, OXA-48+KPC+NDM. При генотипировании *СР-К. pneumoniae* было обнаружено 20 сиквенс-типов (ST), среди которых преобладал ST395 (32,7%; $n=52$). Более 10 штаммов относились к ST23 (11,9%; $n=19$), ST11 (9,4%; $n=15$), ST147 (8,2%; $n=13$), ST377 (7,5%; $n=12$) и ST101 (6,9%; $n=11$), к 6 сиквенс-типам — от 2

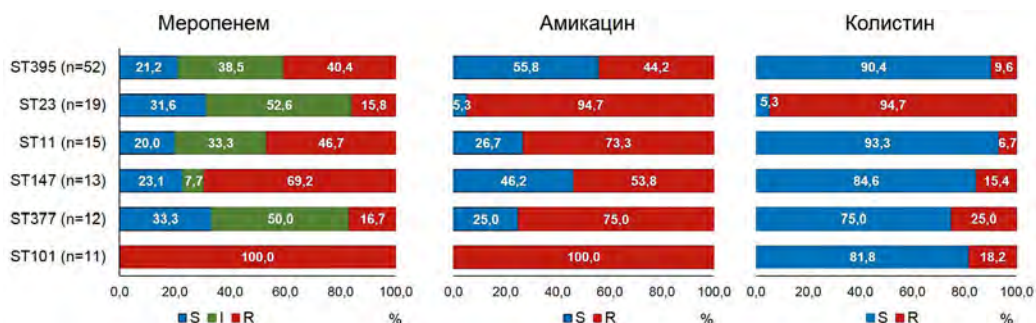


Рисунок 1. Чувствительность к антимикробным препаратам *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз. S – чувствительные; I – чувствительные при увеличенной экспозиции препарата; R – резистентные

до 9 штаммов (ST874 (*n*=9), ST307 (*n*=7), ST3229 (*n*=5), ST512 (*n*=4), ST39 (*n*=2) и ST258 (*n*=1)). По одному штамму было отнесено к 8 сиквенс-типам (ST13, ST14, ST15, ST29, ST86, ST218, ST336, ST590). Распределение групп карбапенемаз среди основных ST *CP-K. pneumoniae* представлено в таблице. Большинство штаммов ST395, ST23, ST11 и ST377 несли гены карбапенемаз группы OXA-48 (80–100%) в моноварианте, ST101 — гены карбапенемаз группы KPC (90,9%). Металлоферменты группы NDM были выявлены у 69,3% *CP-K. pneumoniae* ST147. При анализе антибиотикорезистентности было показано, что доминирующие *CP-K. pneumoniae* ST395 имели относительно благоприятные показатели антибиотикочувствительности. Доля резистентных к меропенему и амикацину *K. pneumoniae* ST395 составила 40,4–44,2%, к колистину — 9,6%. Среди *CP-K. pneumoniae* наиболее высокая резистентность сразу к двум антибиотикам к колистину (94,7%) и амикацину (94,7%) отмечена среди штаммов ST23, к амикацину (100%) и меропенему (100%) — среди штаммов ST101 (рис.).

Закключение. Среди *CP-K. pneumoniae* преобладала генетическая линия ST395 (32,7%), эндемичная для России. Чувствительность к антимикробным препаратам различалась между разными сиквенс-типами. Наиболее высокие показатели резистентности к колистину были среди *K. pneumoniae* ST23.

Таблица. Распределение групп карбапенемаз среди сиквенс-типов *K. pneumoniae*

Тип карбапенемаз	Число <i>K. pneumoniae</i> , <i>n</i> (%)					
	ST395 (<i>n</i> =52)	ST23 (<i>n</i> =19)	ST11 (<i>n</i> =15)	ST147 (<i>n</i> =13)	ST377 (<i>n</i> =12)	ST101 (<i>n</i> =11)
Сериновые						
OXA-48 (моновариант)	47 (90,4)	19 (100)	12 (80)	4 (30,8)	12 (100)	0
KPC (моновариант)	1 (1,9)	0	0	0	0	10 (90,9)
OXA-48 + KPC	0	0	0	0	0	1 (9,1)
Металло-β-лактамазы +/- сериновые						
NDM (моновариант)	1 (1,9)	0	0	3 (23,1)	0	0
NDM (сочетание с сериновыми)	3 (5,8)	0	3 (20)	6 (46,2)	0	0

Хрульнова С. А.¹, Фёдорова А. В.¹, Фролова И. Н.¹, Ликольд Е. Б.¹, Молчанова И. В.², Ветохина А. В.³, Куцевалова О. Ю.⁴, Клясова Г. А.¹

КЛОНАЛЬНЫЙ СОСТАВ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОВ ВИРУЛЕНТНОСТИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* С ПРОДУКЦИЕЙ МЕТАЛЛО-β-ЛАКТАМАЗ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ КРОВОТОКА И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, Россия, ³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия, ⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

Введение. *Pseudomonas aeruginosa* — один из наиболее значимых внутрибольничных патогенов, вызывающих инфекции кровотока с высокой летальностью. В большинстве случаев штаммы с множественной и экстремальной устойчивостью относятся к клонам высокого риска. Одним из наиболее известных механизмов вирулентности *P. aeruginosa* является система секреции III типа, ответственная за секрецию экзоферментов (Exo) U, S, T, Y. Наличие генов вирулентности *exoU* ассоциировано с высоковирулентным фенотипом и неблагоприятным прогнозом у пациентов с пневмонией и бактериемией.

Цель работы. Изучить генетическое разнообразие *P. aeruginosa* с продукцией металло-β-лактамаз (МБЛ) и оценить распределение генов вирулентности *exoU*, *exoS*, *exoT*, *exoY*.

Материалы и методы. Материалом исследования были *P. aeruginosa*, выделенные из гемокультуры больных, находившихся

на стационарном лечении в 4 лечебных учреждениях России (2003–2022). Чувствительность *P. aeruginosa* к карбапенемам оценивали согласно критериям CLSI (2022). Наличие генов МБЛ определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческого набора (АмплиСенс MDR MBL-FL, ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии»). Генотипирование проводили методом мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ) по Сэнгеру (<https://pubmlst.org/organisms/pseudomonas-aeruginosa/>). Наличие генов *exoU*, *exoS*, *exoT*, *exoY* определяли методом мультиплексной ПЦР (Ajayi T. et al., 2003).

Результаты и обсуждение. Всего было исследовано 72 *P. aeruginosa* с продукцией МБЛ. Гены металло-β-лактамаз группы VIM были доминирующими, их доля составила 98,6% (*n*=71). Только у одного штамма были обнаружены гены группы blaIMP (1,4%). Гены группы blaNDM отсутствовали. Среди 72 *P. aeruginosa* было детектировано 10 уникальных сиквенс-типов (ST). В структуре популяции доминировал ST235 (63,9%), относящийся к клонам высокого риска, далее следовали ST654 (13,9%) и ST234 (11,1%) (рис. 1). Впервые нами был описан ST4330 с новым аллельным вариантом гена *acsA* (306) и внесён в международную базу данных pubMLST. ST4330 является однолокусным вариантом клона высокого риска ST654. Гены *exoU* были обнаружены у 65,3% (*n*=47) штаммов, принадлежащих к 2 сиквенс-типам (ST235, ST319), в то время как *exoS* — у 34,7% (*n*=25) *P. aeruginosa*, относящихся к 8 сиквенс-типам. Наличие генов *exoS* было ассоциировано с ST654 и ST234, в то время как *exoU* — с ST235 (*p*<0,0001). Все штаммы несли гены *exoT* и 98,6% (*n*=71) — *exoY*. Ген *exoY* отсутствовал у нового ST4330, что отличало его от ST654. В первый анализируемый период исследования (2003–2013) было выделено 37 штаммов, во втором (2012–2022) — 35 *P. aeruginosa*. Штаммы ST235 доминировали в течение обоих периодов исследования, их доля осталась неизменной (62,2% и 65,7% соответственно). В 2012–2020 частота детекции ST645 увеличилась до 22,9%, в то время как ST234 не были выявлены (рис. 2).

Закключение. Среди МБЛ-продуцирующих *P. aeruginosa* доминируют гены МБЛ группы VIM. Большинство штаммов (63,9%) принадлежало к клону высокого риска ST235. Гены вирулентности *exoU* были детектированы у всех ST235, а гены *exoS* — у ST654 и ST234.

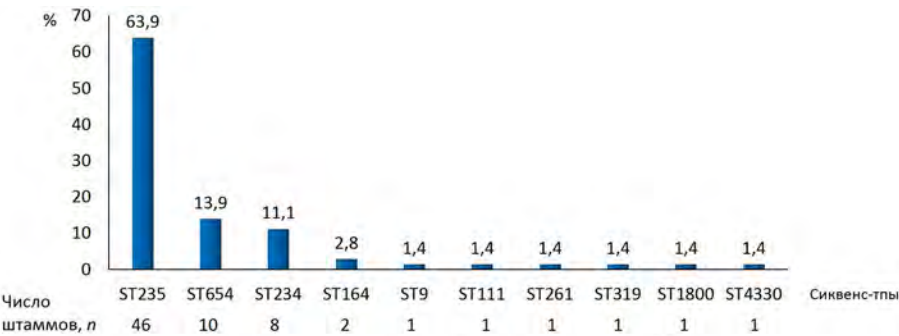


Рисунок 1. Распределение сиквенс-типов *P.aeruginosa* с продукцией МБЛ

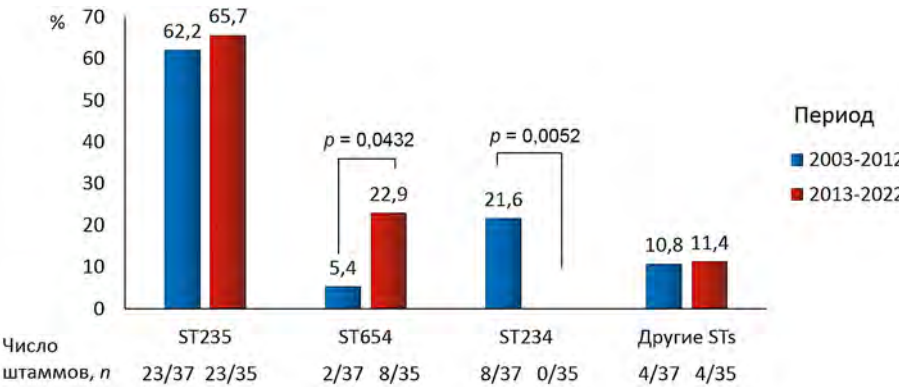


Рисунок 2. Распределение сиквенс-типов *P.aeruginosa* в разные периоды

Хышова В. А., Рехтина И. Г., Зозуля Н. И., Менделеева Л. П.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ AL-АМИЛОИДОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Диагностические и прогностические критерии поражения внутренних органов при системном AL-амилоидозе (AL-A) четко определены. Однако поражение сосудов при AL-A мало изучено, не определено его патогенетическое значение.

Цель работы. Изучить биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов с AL-A в дебюте и после противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 30 пациентов с AL-A. Медиана возраста составила 59 лет (34–73 года). Методом иммуноферментного анализа в сыворотке определяли содержание асимметричного диметиларгинина (АДМА), большого эндотелина (бЭТ) и Е-селектина. Исследование выполняли до начала и после окончания индукционной терапии (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). Группу сравнения составили 10 пациентов с множественной миеломой (ММ) с секрецией СЛЦ. Группу контроля составили 10 здоровых добровольцев без хронических заболеваний с медианой возраста 56 лет (45–60 лет).

Результаты и обсуждение. У больных AL-A содержание в сыворотке Е-селектина и АДМА оказалось в 2 раза выше, чем у больных ММ и у здоровых лиц. Различий в содержании бЭТ обнаружено не было (таблица). Повышение хотя бы одного маркера ЭД в дебюте

заболевания наблюдалось у 27 (90%) пациентов с AL-A. После лечения у 16 (54%) больных было констатировано достижение гематологической ремиссии. Органный ответ наблюдали у 9 (30%) пациентов. Динамика маркеров ЭД у пациентов с достигнутым гематологическим представлением в таблице 2. У всех больных с гематологической ремиссией наблюдалось значимое снижение содержания как Е-селектина, так и АДМА. При достижении органный ответа у 5 (55%) из 9 пациентов концентрация АДМА снизилась до нормальных значений.

Заключение. У 90% пациентов с AL-A имеются лабораторные признаки ЭД в дебюте заболевания. После достижения гематологического ответа наблюдалось снижение содержания Е-селектина и АДМА. А при достижении органный ответа наблюдали нормализацию содержания АДМА.

Таблица. Динамика содержания маркеров ЭД у пациентов с достигнутым гематологическим и органным ответом

	Маркеры ЭД	До лечения	После лечения	p
Пациенты с достигнутым гематологическим ответом, n=16	Е-селектин, нг/мл, Ме (диапазон)	83 (45–132)	58 (28,45–103,9)	p=0,001
	АДМА, мкмоль/л, Ме (диапазон)	0,67 (0,41–1,18)	0,54 (0,37–0,82)	p=0,003

Хышова В. А., Рехтина И. Г., Ковригина А. М., Силаев М. А., Менделеева Л. П.

САРКОИДОЗОПОДОБНАЯ РЕАКЦИЯ НА ТЕРАПИИ ДАРАТУМУМАБОМ У ПАЦИЕНТКИ С AL-АМИЛОИДОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Лекарственно-индуцированная саркоидозоподобная реакция характеризуется формированием гранул в тканях, клинически и гистологически неотличимых от саркоидоза. Главной особенностью такой реакции является временная связь с назначением лекарственного препарата. Патогенез развития гранулематозного воспаления до конца не понятен. В качестве возможной причины рассматривают нарушение Т-клеточного иммунитета. Несмотря на широкое применение моноклональных анти-CD38 антител в лечении плазмоклеточных опухолей с 2016 года, развитие подобных осложнений не описано.

Цель работы. Описание клинического случая

Результаты и обсуждение. Пациентка В, 65 лет. Поступила в клинику в феврале 2023 года с диагнозом: AL/к амилоидоз с поражением сердца (IIA), почек (I ст.), печени, желудочно-кишечного тракта. Индукционную терапию проводили по программе даратумумаб, бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон. После 1-го курса была достигнута полная гематологическая ремиссия, после 6-го курса — клинический ответ (улучшение функции сердца, почек, печени). После 6 курсов была продолжена поддерживающая терапия даратумумабом в монорежиме. Через полгода терапии даратумумабом в монорежиме (суммарно 1 год терапии) на КТ обнаружены распространенные участки уплотнения матово-ретикулярного вида в нижней доле правого легкого (рис. 1А). Данные изменения были расценены как пневмония. Несмотря на отсутствие клинических проявлений, проводили антибактериальную терапию (цефалоспорином III поколения, фторхинолоном, карбапенемом). Однако рентгенологическая картина в легких прогрессивно ухудшалась (рис. 1Б–В): через 3 недели на месте имеющихся участков уплотнения легочной ткани образовались крупные (до 3 см в диаметре) узлы, сливающиеся между собой (рис. 1Г). С целью верификации поражения легких выполнена биопсия одного из участков правого легкого. Был взят биоптат легкого 3×3×1 см белесовато-бежевого цвета, плотно-эластичной консистенции (рис. 2А). При гистологическом исследовании: фрагменты легочной ткани

с обширными полями грануляционной ткани с наличием многочисленных гигантских многоядерных клеток Пирогова — Лангханса. Стенки артериол мелкого и среднего калибра утолщены, с лимфоплазмочитарной инфильтрацией, отмечаются участки фибриноидного некроза. Достоверных гистологических признаков туберкулеза, нетуберкулезного микобактериоза, опухолерового поражения или амилоидоза не обнаружено (рис. 2Б). Заключение: саркоидозоподобная реакция в виде продуктивно-некротического васкулита. При исследовании Т-клеточного иммунитета больной В. обнаружено повышение содержания всех

Рисунок 1 Динамика изменений рентгенологической картины пациентки В.

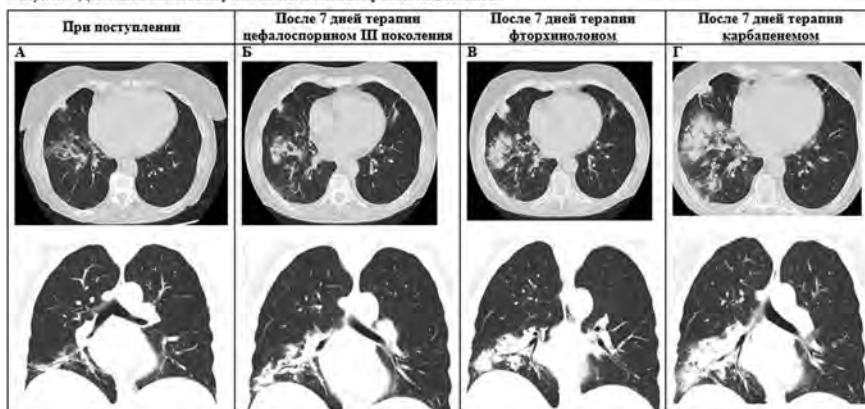
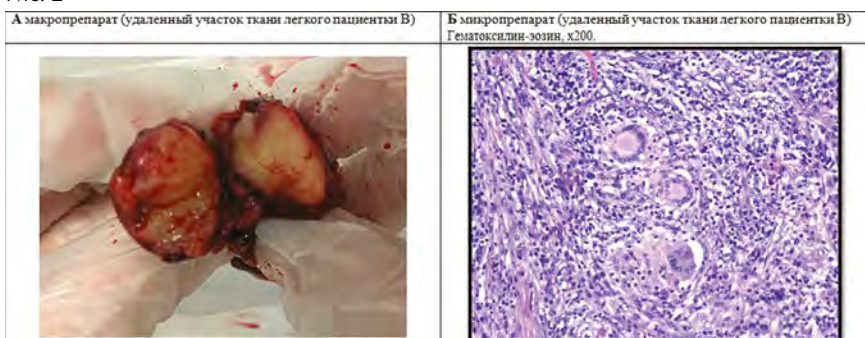


Рис. 2



классов Т-эффекторных лимфоцитов при нормальных значениях Т-регуляторных клеток (рис. 3). Спустя 4 месяца после прекращения терапии даратумумабом изменения в легких подверглись полному обратному развитию.

Заключение. Мы представили первый случай развития саркоидозоподобной реакции на лечении даратумумабом. Поражение

легких развилось через 1 год от начала терапии даратумумабом и полностью регрессировало спустя 4 месяца после его отмены. Выявленные у данной пациентки изменения Т-клеточного звена иммунитета сходны с описанными ранее изменениями при саркоидозоподобных реакциях на фоне применения ингибиторов контрольных точек.

Цыганок Т. Н., Рачкова О. И., Стремещкая Е. В.

ОПЫТ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ И/ЛИ РЕФРАКТЕРНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ТРИПЛЕТАМИ НА ОСНОВЕ ИЗАТУКСИМАБА

ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница»

Введение. Возникновение рецидивов множественной миеломы, ее стремительное, агрессивное течение, рефрактерность к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам обуславливают необходимость применения таргетной терапии моноклональными антителами.

Цель работы. Проанализировать и представить опыт терапии 7 пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломой триплетами на основе моноклонального антитела изатуксимаба.

Материалы и методы. Гематологический центр Сахалинской Областной клинической больницы имеет большой опыт терапии пациентов с РР ММ, ежегодно выявляется порядка 65–85 больных. Были проанализированы 7 клинических случаев терапии РР ММ триплетами на основе МКА изатуксимаба. Из них: 3 пациента получали терапию по схеме IsaKd, 4 — IsaPd. Из числа пациентов, получавших схему IsaKd: 1 пациенту ранее была проведена трансплантация стволовых клеток крови, у 2 пациентов наблюдалось нарушение почечной функции (1 из них находился на гемодиализе), у всех пациентов — наличие плазмочитом или мягкотканых компонентов. Двум пациентам триплет IsaKd использован в первом рецидиве ММ после схем VCD и PAD в качестве бридж-терапии перед трансплантацией. Пациенты, получившие триплет IsaPd: ранее 3 из них была проведена трансплантация стволовых клеток крови, наличие плазмочитом или мягкотканых компонентов отмечено у всех пациентов. У 1 пациента — рефрактерность к бортезомибу, у 2 — к леналидомиду. В первой линии терапии большинство пациентов получили VCD, затем

были использованы схемы PAD, KRd, RD, M2, RD. Триплет IsaPd использовался в 3-м и последующих рецидивах.

Результаты и обсуждение. Было показано, что при применении схемы IsaKd 2 пациента достигли ОХЧО, у 1 Пациентки отмечена иммунохимически подтвержденная полная МОБ-негативная ремиссия. В 2 случаях триплет IsaKd был эффективно использован в качестве бридж-терапии, что позволило собрать достаточное количество клеток и успешно провести ауто-ТГСК. На данный момент 1 из 2 пациентов после ауто-ТГСК находится в МОБ-негативной ремиссии. Использование схемы IsaPd как в ранних, так и в поздних рецидивах ММ приводило к достижению ОХЧО у 3 пациентов, в 1 случае наблюдалась прогрессия заболевания. Стоит отметить, что время до ответа на терапию в среднем составило менее двух месяцев, а длительность ответа — не менее 6 месяцев, даже в случае наличия двойной рефрактерности к бортезомибу и леналидомиду и подтвержденного высокого цитогенетического риска. У одного больного длительность ответа на терапию IsaPd составила 20 мес, а прогрессия заболевания наступила лишь через 9 мес после отмены указанной схемы. В целом, полученные нами данные соответствуют данным регистрационных исследований изатуксимаба.

Заключение. Таким образом, приведенный опыт терапии больных с РР ММ демонстрирует эффективность применения и обуславливает целесообразность использования схем на основе изатуксимаба в рутинной клинической практике. Назначение схем с изатуксимабом в первом рецидиве ММ позволяет провести в последующем консолидацию аутологичной ТГСК.

Чеботарев Д. И., Данилина Т. П., Ковригина А. М., Гилязитдинова Е. А., Меликян А. Л.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ТУЧНОКЛЕТОЧНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ СИСТЕМНОГО МАСТОЦИТОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Оценка агрессивности течения системного мастоцитоза основана преимущественно на клинических критериях. Степень выраженности опухолевой инфильтрации при различных вариантах системного мастоцитоза мало изучена и может иметь прогностическое значение.

Цель работы. Оценить выраженность тучноклеточной инфильтрации в трепанобиоптатах костного мозга пациентов с индолентным и агрессивным вариантами системного мастоцитоза, системным мастоцитозом, ассоциированным с клональным гематологическим заболеванием (СМ-АГЗ).

Материалы и методы. На материале трепанобиоптатов костного мозга пациентов с клинически установленными диагнозами: индолентного мастоцитоза (5 пациентов, медиана возраста 50 лет), агрессивного мастоцитоза (5 пациентов, медиана возраста 66 лет), СМ-АГЗ (4 пациента, медиана возраста 59 лет) полуколичественным методом, при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании, оценивалась площадь костномозговых полостей, занимаемая тучноклеточным инфильтратом.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования отмечается неоднородность в группах индолентного и агрессивного мастоцитоза. В 60% наблюдений при индолентной форме тучноклеточный инфильтрат занимал <10% площади костномозговых полостей; в 40% составил 30–50% площади костномозговых полостей.

При агрессивном мастоцитозе в 60% наблюдений площадь, занимаемая тучноклеточным инфильтратом, составляла 10–20%; в 40% наблюдений — более 70% площади костномозговых полостей. Во всех наблюдениях системного мастоцитоза, ассоциированного с клональным гемопоэтическим заболеванием площадь поражения тучноклеточным инфильтратом составляла 10–20% площади костномозговых полостей. В спектре клинико-морфологических форм системного мастоцитоза выявленная гетерогенность выраженности тучноклеточной инфильтрации внутри клинически выделенных групп представляет особый интерес в качестве дифференциально-диагностического критерия между индолентной и вялотекущей (smoldering, занимающую промежуточное положение между индолентной и агрессивной) формами системного мастоцитоза. Возможно предположить, что описанные наблюдения индолентного мастоцитоза с более выраженной (до 50% площади среза) тучноклеточной инфильтрации, могут быть отнесены к вялотекущим формам, для чего необходимо сопоставление с клиническими данными. Выраженность тучноклеточной инфильтрации при СМ-АГЗ сопоставима с наблюдениями агрессивного и индолентного системного мастоцитоза, что не позволяет рассматривать ее в качестве отдельного прогностического фактора течения СМ-АГЗ.

Заключение. При оценке выраженности тучноклеточной инфильтрации при различных вариантах системного мастоцитоза

обнаружена морфологическая гетерогенность внутри клинически выделенных групп, что позволяет рассматривать ее в качестве потенциального

диагностического критерия и требует проведения дальнейших исследований с комплексным клинико-морфологическим подходом.

Челышева Е. Ю.¹, Туркина А. Г.¹, Полушкина Е. С.², Шмаков Р. Г.²

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ, ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ, РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ), диагностируемый во время беременности, является редкой ситуацией. В эпоху применения ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) особенно актуально определять варианты тактики ведения этих пациенток и прогнозировать возможные исходы как для матери, так и для будущего ребенка, с учетом взвешивания риска/пользы проведения терапии.

Цель работы. Описать исходы беременности, тактику терапии и результаты последующего наблюдения у женщин с ХМЛ, диагностированным во время беременности.

Материалы и методы. В наблюдательном исследовании «Регистр случаев беременности у больных ХМЛ» на момент очередного проведения итогов (май 2023 г) собраны данные о 246 случаях беременности у 188 женщин, наблюдавшихся в гематологических клиниках РФ за период с 2000 по 2022 г. У 152 (81%) беременность была на фоне терапии. Дебют ХМЛ во время беременности отмечен у 36 (19%) женщин (во всех случаях в хронической фазе).

Результаты и обсуждение. ХМЛ диагностирован в I, II и III триместре у 22 (61%), 9 (25%) и 5 (14%) соответственно. Группа низкого/промежуточного/высокого риска/отсутствие данных по Sokal отмечены у 25 (69%)/6 (17%)/3 (8%)/2 (6%) больных соответственно, поELTS — у 32 (89%)/1 (3%)/0 (0%)/3 (8%) больных соответственно. Родами завершились 24 (67%)/36 беременностей, аборт — 11 (31%), 1 выкидыш был на ранних сроках. У 18 (75%)/24 больных терапия ХМЛ была начата во время беременности, у 6 (25%) — отложена до родов (у 5/6 ХМЛ диагностирован в III триместре). Тактика ведения различалась в зависимости от триместра (таблица 1). Ме срока беременности, на котором назначались интерферон (ИФН) и иматиниб (ИМ) составила 8 нед (диапазон 4–32 нед) и 17 нед (диапазон 16–30 нед) соответственно. К моменту родов полный гематологический ответ (ПГО) был получен у 14 (58%) пациенток: 11 на ИМ и 3 на ИФН; у 10 ПГО не был получен к родам (6 без терапии, 1 получали ИФН, у 3 ИМ был назначен только в III триместре). После родов Ме наблюдения за больным составила 51 мес. (диапазон 5–226 мес). У всех 24 больных первой линией терапии ИТК был иматиниб в дозе 400 мг. Смена иматиниба на ИТК2 выполнена у 9 (38%). Кумулятивная частота достижения МО2 через 12 мес. составила 60% (ДИ 42–85%).

Кумулятивная частота БМО и глубокого МО через 36 мес. терапии составила 89% (ДИ 62–100%) и 59% (ДИ 40–89%) соответственно (таблица 2). Родилось 25 детей (1 двойня), врожденных пороков развития не отмечено. У 2 детей, которые родились на сроке 37 и 35 недель соответственно, и матери которых получали ИМ на поздних сроках беременности, отмечалась низкая масса тела при рождении (2340 и 1700 г). В дальнейшем все дети росли и развивались нормально.

Заключение. Применение дифференцированного подхода, который учитывает сроки беременности и вид терапии, дает возможность безопасного вынашивания беременности при ХМЛ, диагностированном во время беременности. В I триместре целесообразно назначение ИФН, во II–III триместре возможно назначение ИМ (после 15 нед), с учетом его ограниченного проникновения через плаценту. Необходим тщательный мониторинг и своевременная смена терапии после завершения беременности для достижения оптимального ответа на лечение.

Таблица 1. Терапия у 24 пациенток с ХМЛ, впервые выявленным во время беременности

Терапия во время беременности	Триместр беременности, пациентки, n (%)		
	I	II	III
Интерферон	5 (21)	5 (21)	4 (17)
Иматиниб	0 (0)	9 (37,5)	14 (58)
Гидроксимочевина	0 (0)	1 (4)	1* (4)
Всего на терапии	5 (21)	15 (62,5)	18 (75)
Без терапии	19 (79)	9 (37,5)	6 (25)

Примечание. * — прием в течение 5 дней, переключение на иматиниб в III триместре

Таблица 2. Кумулятивная частота достижения МО2, БМО и глубокого МО у женщин с ХМЛ, впервые выявленным во время беременности

Срок после начала терапии ИТК, мес.	Кумулятивная частота достижения МО, % (95% ДИ)		
	МО2	БМО	Глубокий МО (МО4 и более)
6	24 (11–52)	5 (0,7–33)	0
12	60 (42–85)	36 (20–66)	12 (3–43)
24	85 (70–100)	79 (62–100)	38 (20–70)
36	90 (78–100)	89 (77–100)	59 (40–89)

Чибашова А. В., Давыдкин И. Л., Хайретдинов Р. К., Данилова О. Е., Гиматдинова Г. Р., Нагорнова В. В., Наумова К. В.

ИССЛЕДОВАНИЕ НАРУШЕНИЯ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Введение. Кардиотоксичность в настоящее время признана важной причиной заболеваемости и смертности среди выживших после химиотерапевтического лечения опухолевых заболеваний. Антрациклиновые препараты, традиционно используемые в схемах лечения острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), обладают доказанной кардиотоксичностью. Однако применение курсов противоопухолевой терапии с использованием азациитидина и венетоклакса, согласно литературных данным, не сопровождается развитием сердечно-сосудистой токсичности.

Цель работы. Оценка применения определения GLS для ранней диагностики дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ОМЛ в процессе химиотерапевтического лечения, а также сравнение кардиотоксического эффекта терапии по схеме «7+3» с использованием антрациклиновых препаратов и лечения с применением азациитидина и венетоклакса.

Материалы и методы. Было включено 36 пациентов от 49 до 66 лет с впервые выявленным ОМЛ. Пациентам проводились 3D-эхоКГ,

спекл-трекинг эхо-КГ, измерение высокочувствительного тропонина Т исходно (В1), после 2 курсов индукции ремиссии (В2) и после 2 курсов консолидации ремиссии (В3). На В1 пациенты были разделены на группы: исследуемая (19 пациентов), получавшая химиотерапевтическое лечение по схеме «7+3» с производными антрациклина, и контрольная (17 пациентов), получавшая терапию азациитидином и венетоклаксом.

Результаты и обсуждение. Исходно показатели фракции выброса (ФВ) ЛЖ, GLS и Т-тропонина в обеих группах находились в пределах нормы. На В2 в исследуемой группе было отмечено статистически значимое относительное снижение уровня GLS на 9,25% (8,16–16,13) по сравнению с контрольной группой (4,35; 3,14–5, $p < 0,001$). У 7 пациентов из исследуемой группы (37%) было выявлено снижение GLS более чем на 15%, что является предиктором развития кардиотоксичности. Показатели ФВ и Т-тропонина в обеих группах оставались в пределах нормы. На В3 в исследуемой группе относительное снижение уровня GLS составило 11,11%

(8,24–16,2), что является статистически значимым по сравнению с контрольной группой (3,98; 3,14–5,16, $p < 0,001$). У 6 пациентов, с выявленным снижением GLS на В2 более чем на 15%, развилась острая сердечная недостаточность, требующая инотропной поддержки. Уровень Т-тропонина у данных пациентов составил 87,3 нг/мл (56,02–106,4). Также в данной группе была выявлена высокая корреляционная связь между относительным снижением GLS на В2 и снижением ФВ на В3 ($r = 0,77$, $p < 0,001$). Уровень тропонина Т у остальных пациентов исследуемой группы оставался в пределах референсных значений. В ходе исследования контрольной

группы на В3 не было выявлено увеличения показателей ФВ и Т-тропонина.

Заключение. Снижение уровня GLS более чем на 15% является важным предиктором развития кардиотоксичности у больных ОМЛ и требует назначения соответствующей кардиопротекторной терапии. Применение противоопухолевого лечения с использованием азацитина и венетоклакса позволяет избежать развития кардиоваскулярной токсичности у больных ОМЛ, что приводит к необходимости расширения показаний для их применения в качестве индукционной и консолидирующей терапии у пациентов моложе 65 лет.

Чибашова А. В., Наумова К. В., Гриценко Т. А., Габрильчак А. И., Носков К. К., Фатенкова Е. С.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА И ВТОРИЧНО РАЗВИВШЕЙСЯ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК ЗОНЫ МАНТИИ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TP53

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Введение. Риск развития вторичного опухолевого заболевания системы крови у пациентов, получавших ПХТ по поводу первичного гемобластоза, увеличен по сравнению с общей популяцией. Описания клинических наблюдений развития лимфопролиферативных заболеваний у пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение по поводу ОМЛ, являются редкими.

Цель работы. Представить клинический случай ОМЛ и вторично развившуюся лимфому из клеток зоны мантии с мутацией в гене TP53.

Материалы и методы. Изучены материалы истории болезни, амбулаторной карты и проведенных методов исследования.

Результаты и обсуждение. Больной П, 47 лет, в январе 2021 г. поступил для проведения плановой холецистэктомии, при исследовании определялся лейкоцитоз $27,5 \times 10^9/\text{л}$, из них 26% — бласты, спленомегалия (S поверхности селезенки 120 см^2). Обследован в отделении гематологии и химиотерапии № 1 Клиник СамГМУ, верифицирован диагноз: Острый миеломоноцитарный лейкоз. Определен нормальный кариотип. Мутации FLT3/ITD и FLT3/TKD не выявлены. После проведения 2 курса индукции по схеме “7+3” с даунорубицином достигнута клинико-гематологическая ремиссия. Затем проведено: 2 курса консолидации “7+3” (Ida) и 4 курса поддерживающей терапии “5+5” (MP). Сохранялась клинико-гематологическая ремиссия. В декабре 2021 г. перед проведением 5 курса поддерживающей терапии у пациента была выявлена лимфаденопатия подчелюстных, шейных и надключичных лимфатических узлов, спленомегалия. В миелограмме: бласты — 9,6%. При ИГХ надключичного лимфатического

узла: лимфома из клеток зоны мантии, бластоидный цитологический тип, пролиферативный индекс Ki-67 80%. При FISH-исследовании — делеция локуса гена TP53/17p13 в 60% интерфазных ядер. Установлен диагноз: лимфома из клеток зоны мантии, бластоидный тип с наличием делеции гена TP53, IVB ст. по Ann-Arbor. Проведено: 1 курс R-maxiCHOP, 1 курс R-HAD. Зафиксирована умеренная положительная динамика. Учитывая наличие факторов неблагоприятного прогноза у пациента в соответствии с международными рекомендациями NCCN в марте 2022 г. начата битаргетная терапия ибрутиным 560 мг/сут. и венетоклаксом (100 мг в день 1, 200 мг в день 2, с дня 3 по 400 мг/сут.). Отмечена выраженная положительная динамика. Однако после 2 курса битаргетной терапии диагностирована прогрессия заболевания. Проведена смена лечения на схему: бортезомиб $1,3 \text{ мг/м}^2 \text{ п/к}$ в 1, 4, 8, 11 дни цикла, леналидомид 25 мг/сут. с 1 по 21 дни цикла. После 1 курса отмечена отрицательная динамика. Диагностирована рефрактерная форма заболевания. В мае 2022 года проведен курс ПХТ по схеме R-BAC — без эффекта. В июне 2022 года состояние пациента прогрессивно ухудшилось. Исход заболевания — летальный.

Заключение. В настоящее время прогноз у пациентов с вторичным злокачественным новообразованием является крайне неблагоприятным. Применение современных таргетных препаратов позволяет добиться ремиссии у определенной части пациентов, однако этот эффект является кратковременным. Единственными на данный момент методами лечения таких пациентов, позволяющими добиться полных или частичных ответов, является проведение CAR-T клеточной терапии.

Чистяков С. И.¹, Логинов В. И.², Абрамов С. А.¹, Бирюков М. Ю.¹, Заиченко К. А.¹

МЕРЫ СОЦИАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ ДОНОРОВ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ КАК ЭЛЕМЕНТ ПОПУЛЯРИЗАЦИИ БЕЗВОЗМЕЗДНОГО ДОНОРСТВА

¹ГБУЗ НО «Нижегородский ОЦК», ²ГБУЗ НО «Нижегородский ОЦК», Институт клинической медицины Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского

Введение. Одним из важнейших вопросов современного здравоохранения является развитие донорства крови. Залогом стабильного пополнения банка крови и его неснижаемого запаса является привлечение новых доноров и последующие регулярные донации, которое связано не только внутренней мотивацией самих донорских кадров, но и с постоянной работой по пропаганде донорства в каждом конкретном регионе. В данных условиях меры социальной поддержки добровольных безвозмездных доноров крови и ее компонентов являются одной из форм популяризации донорства. На федеральном уровне законодательство, регулирующее отношения в области предоставления мер социальной поддержки донорам, имеет одинаковую трактовку для всех регионов Российской Федерации. На региональном уровне каждый субъект имеет право устанавливать дополнительные меры социальной поддержки.

Цель работы. Изучить меры социальной поддержки регулярных доноров крови и её компонентов.

Материалы и методы. Законодательство Российской Федерации и региона в сфере безвозмездного донорства и статистические показатели донорских кадров.

Результаты и обсуждение. Федеральное законодательство, регулирующее отношения в области предоставления мер социальной поддержки донорам, имеет одинаковую трактовку для всех регионов России. На региональном уровне каждый субъект имеет право устанавливать дополнительные меры социальной поддержки. В Нижегородской области Постановлением Правительства Нижегородской области от 16.09.2008 № 389 установлены в качестве дополнительной меры социальной поддержки доноров единовременные выплаты: донорам крови после каждой 4 кроводачи, произведенной в течение календарного года — 500 руб.; донорам, сдавшим кровь с 20.00 до 08.00 час., а также в выходные и праздничные дни, после каждой кроводачи — 300 руб.; донорам плазмы после каждых 12 и 20 донаций, в течение календарного года — 500 руб.; донорам смешанных форм донаций, в течение календарного года, при их суммировании за каждые 10 и 18 донацию — 500 руб.; после каждой донации донорам: изоиммунной и иммунной плазмы — 700 руб.; тромбоцитов — 600 руб.; эритроцитов — 350 руб.; лейкоцитов и клеток костного мозга без стимуляции кроветворения — 1 650 руб.; лейкоцитов и клеток костного мозга со

стимуляцией кроветворения — 3 650 руб. В качестве дополнительной меры соцподдержки доноров при иммунизации анатоксинами, вакцинами и антигенами эритроцитов установлена единовременная выплата в размере 100 рублей за инъекцию.

Заключение. Разумное сочетание мер социальной поддержки доноров с активной пропагандой безвозмездного донорства и повышением уровня самосознания граждан в этих вопросах, позволяет значительно увеличить донорский потенциал региона. Социальная

поддержка доноров в Нижегородской области на законодательном уровне позволила в течение нескольких лет сохранить в регионе на должном уровне донорские кадры и способствовала увеличению общей численности доноров. Это наглядно демонстрирует динамика роста донорских кадров в течение последних двух лет: число первичных доноров увеличилось на 33,4% и составило 13,5% от общего числа доноров, а число донаций на 1 тыс. населения в течение последних 3 лет держится на уровне 23,3‰.

Чистяков С. И.¹, Логинов В. И.², Бирюков М. Ю.¹, Абрамов С. А.¹, Иевлев С. В.¹

ДИНАМИКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ БЮДЖЕТНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ ВРАЧАМИ-ТРАНСФУЗИОЛОГАМИ

¹ГБУЗ НО «Нижегородский ОЦК», ²ГБУЗ НО «Нижегородский ОЦК», Институт клинической медицины Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского

Введение. В соответствии с приказом Минздрава России от 28.10.2020 № 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «трансфузиология» медицинская помощь по профилю «трансфузиология» оказывается медицинскими организациями и иными организациями, осуществляющими медицинскую деятельность, имеющими лицензию на осуществление медицинской деятельности, включая работы (услуги) по трансфузиологии. В последние годы по вышеуказанному профилю, как и по некоторым другим медицинским специальностям, наблюдается проблема по обеспеченности медицинскими кадрами.

Цель работы. Провести динамический анализ численности врачей-трансфузиологов в государственных бюджетных учреждениях здравоохранения Нижегородской области (ГБУЗ НО).

Материалы и методы. Материалы отраслевой статистической отчетности от медицинских организаций за 2020–2022 гг. и данные выборки эмпирического исследования.

Результаты и обсуждение. Среди ГБУЗ НО переливание компонентов донорской крови в 2020 году осуществляла 91 (94,8%) медицинская организация (МО) при наличии лицензии по профилю «трансфузиология» у 96 МО, в 2021-м — 87 (90,6%) из 96, в 2022-м — 84 (94,4%) из 89. На 2020 год в 9 (9,4%) ГБУЗ НО отсутствовали врачи-трансфузиологи, из них трансфузии компонентов донорской крови осуществлялись в 4 МО (4,4%). В 2021 г. число ГБУЗ НО, осуществлявших трансфузии без врачей-трансфузиологов, увеличилось до 9,2%. Число МО, имеющих в своём штате 1 специалиста, уменьшилось до 53 (55,2%). Полностью обеспечивались врачами-трансфузиологами и врачами клинических отделений, прошедшими

усовершенствование по трансфузиологии всего 29,9% МО. В 2022 г. из 89 ГБУЗ НО, имеющих лицензию на оказание трансфузиологической помощи, переливания осуществляли 84 (94,4%), обеспеченность которых, врачами-трансфузиологами составила 94,1%. В 3 (3,4%) МО полностью отсутствуют врачи-трансфузиологи и врачи лечебных учреждений, прошедшие усовершенствование по вопросам клинической трансфузиологии. В целом врачи-трансфузиологи отсутствуют в 10,1% учреждений здравоохранения.

Заключение. Конечно такая динамика частично обусловлена объединением некоторых юридических лиц в единую медицинскую организацию, что и привело в период с 2020 по 2022 г. к снижению числа ГБУЗ НО, имеющих лицензию по трансфузиологии, с 96 до 89. Кроме вышеуказанного, такая ситуация за последние 3 года также обусловлена переходом части специалистов в ковидные госпитали и в последствии не вернувшимися на совмещение со своей основной специальности. Причин много, но в первую очередь, как показывают анонимные опросы, это связано с падением престижа данной профессии, высокой степенью ответственности в этой области деятельности, а также отсутствием мотивации со стороны руководства медицинских организаций. Также дефицит врачей-трансфузиологов обусловлен снижением в 2020–2021 гг. числа проводимых потоков дополнительного профессионального обучения по профилю «Трансфузиология». Проблема обеспеченности медицинскими кадрами в последнее время неоднократно поднимается на самом высоком уровне, намечены определенные пути решения этой проблемы, что должно в какой-то степени улучшить ситуацию в данном направлении.

Чочаева Ж. Н., Бадмажапова Д. С., Габеева Н. Г., Смольянинова А. К., Королева Д. А., Татарникова С. А., Беляева А. В., Щецова О. О., Звонков Е. Е.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА С ХЛЛ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ «RB + АКАЛАБРУТИНИБ»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Лечение пожилых коморбидных пациентов с ХЛЛ остается трудной задачей в виду наличия тяжелой сопутствующей патологии и высокого риска инфекционных осложнений. Исследование SHINE показало, что сочетание ибрутиниба с курсом RB у пациентов с ЛКМ увеличивает БПВ. Однако, применение ибрутиниба ассоциировано с высокой кардиотоксичностью. Клиническое исследование NCT027117624 продемонстрировало низкую кардиотоксичность и высокую эффективность курса «RB + Акалабрутиниб» у пациентов с ЛКМ. Поэтому данное лечение может быть применено для коморбидных пациентов с ХЛЛ.

Цель работы. продемонстрировать эффективность и низкую токсичность комбинированной терапии «RB + Акалабрутиниб» у коморбидного больного с ХЛЛ.

Материалы и методы. Больной, 69 лет, в июне 2023 года обратился в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с направительным диагнозом В-клеточная лимфома, неутонченная. Пациента беспокоили жалобы на боли в животе, выраженная В-симптоматика. Из сопутствующих заболеваний: ХОБЛ, ХСН, гипертоническая болезнь, полная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Из анамнеза известно, что в мае 2023 года пациент перенес герпетический

энцефалит, по поводу чего была проведена противовирусная терапия с положительным эффектом. При дообследовании были выявлены: лейкоцитоз до 18 тыс/мкл, лимфоцитоз до 7 тыс/мкл, по данным проточной цитометрии крови выявлена популяция лимфоцитов с фенотипом CD5⁺CD19⁺CD23⁺. По результатам ПЭТ/КТ были выявлены множественные увеличенные шейные, подмышечные, внутригрудные (с максимальным размером 54×42 мм, SUVmax 6,6), внутрибрюшные (конгломерат 200×45 мм, SUVmax 6,9), забрюшинные, подвздошные лимфоузлы (л/у), гепатоспленомегалия. В связи с клинической картиной, с целью исключения синдрома Рихтера, 09.06.2023 была выполнена лапароскопическая биопсия внутрибрюшного конгломерата л/у. По результатам гистологического исследования — морфологическая картина и данные ИГХ-исследования соответствуют ХЛЛ. Таким образом, пациенту был установлен диагноз ХЛЛ, В стадия по Binnet, «bulky disease», с секретцией парапротеина IgGk (6,2 г/л), СЛЦ-к (до 66,5 мг/л). Немутированный вариантIGHV. Высокий риск IPI-CLL (6 баллов). Учитывая возраст, «bulky disease» ХЛЛ, немутированный вариант IGHV, высокий риск IPI-CLL, кардиальную патологию, пациенту была проведена терапия по программе RB с интеграцией акалабрутиниба.

Всего было проведено 4 курса ПХТ, каждый курс сопровождался инфекционными осложнениями, требовавшими использования системной антибиотической терапии, однако признаков токсичности на сердечно-сосудистую систему не отмечалось. После 4-го курса ПХТ было выполнено контрольное ПЭТ/КТ, по результатам которого была достигнута полная ремиссия ХЛЛ. В настоящее время пациенту продолжена поддерживающая терапия акалабрутинибом.

Чулкова А. А., Двирный В. Н., Кохно А. В., Наумова И. Н., Глинкина С. А., Паровичникова Е. Н.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ С КОЛЬЦЕВЫМИ СИДЕРОБЛАСТАМИ, МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ/МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ С КОЛЬЦЕВЫМИ СИДЕРОБЛАСТАМИ И ТРОМБОЦИТОЗОМ: МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Миелодиспластический синдром с кольцевыми сидеробластами (КС), согласно ВОЗ 2017, диагностируют при наличии цитопении, дисплазии и $\geq 15\%$ КС ($\geq 5\%$ при выявлении мутации гена SF3B1). Миелодиспластический синдром/миелолифферативное новообразование с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (МДС/МПН-КС-Т) характеризуется анемией, тромбоцитозом ($\geq 450 \times 10^9/\text{л}$), наличием дисплазии, $\geq 15\%$ КС, пролиферацией мегакариоцитов. Увеличение количества бластных клеток исключает оба диагноза. В новой классификации ВОЗ 2022 ключевым моментом диагностики становится выявление мутации в гене SF3B1, однако в случаях ее отсутствия и при невозможности проведения молекулярно-генетического анализа, обнаружение $\geq 15\%$ КС позволяет диагностировать МДС-КС и МДС/МПН-КС-Т.

Цель работы. Выявление морфологических особенностей у пациентов с миелодиспластическим синдромом с линейной и мультилинейной дисплазией (МДС-КС-ЛД, МДС-КС-МД) и МДС/МПН-КС-Т.

Материалы и методы. В исследование включены 84 пациента с диагнозами (по ВОЗ 2017): МДС-КС-ЛД — 10, МДС-КС-МД — 62, МДС/МПН-КС-Т — 12. Возраст: 22–82 (Me-66) лет, пол: м — 42/ж — 42. Диагноз устанавливали на основании клинического анализа крови (АК), цитологического, цитохимического, гистологического

Результаты и обсуждение. Применение стандартной ХТ в сочетании с акалабрутинибом позволяет достичь полной ремиссии у пожилых коморбидных пациентов ХЛЛ, а также обладает низкой кардиотоксичностью.

Заключение. Нами впервые была продемонстрирована высокая эффективность и низкая кардиотоксичность курса «RB+Акалабрутиниб» у пациента с ХЛЛ.

и цитогенетического исследований костного мозга. АК и мелограмма выполнены всем пациентам, гистологическое исследование выполнено 9 из 10 пациентам с МДС-КС-ЛД, 59 из 62 пациентам с МДС-КС-МД, всем пациентам с МДС/МПН-КС-Т.

Результаты и обсуждение. По результатам АК достоверные различия выявлены по абсолютному числу гранулоцитов, которое оказалось ниже у пациентов с МДС-КС-МД (Me-1,7) по сравнению с МДС-КС-ЛД (Me-2,98) и МДС/МПН-КС-Т (Me-2,44) ($p=0,038$). Количество тромбоцитов было ожидаемо выше у больных МДС/МПН-КС-Т ($p<0,0001$). Значимых различий по другим показателям (гемоглобин, количество эритроцитов, эритроцитарные индексы, абсолютное количество ретикулоцитов, общее количество лейкоцитов) не было отмечено. По данным цитоморфологического и патоморфологического исследований выявлены различия в оценке клеточности и количества мегакариоцитов в костном мозге. Отмечена тенденция к их занижению в аспирате костного мозга и к большему количеству мегакариоцитов в трепанобиоптате при МДС/МПН-КС-Т по сравнению с другими группами (рис. 1). Не было выявлено достоверных различий по величине гранулоцитарного и эритроидного ростков. При оценке наличия дисплазии $\geq 10\%$ в трех ростках кроветворения было обнаружено, что признаки дисмегакариопоэза лучше выявлялись в трепанобиоптате, значимо чаще при МДС/МПН-КС-Т и реже при МДС-КС-ЛД по сравнению с другими группами ($p=0,004$). Не было обнаружено достоверных различий по частоте детекции дизэритропоэза и дисгранулоцитопоэза.

Заключение. Гистологический метод предпочтителен для оценки клеточности костного мозга, количества мегакариоцитов и дисплазии в мегакариоцитарном ростке, цитологический метод — для оценки дисплазии в гранулоцитарном и эритроидном ростках и количества КС. Диагностика МДС и МДС/МПН невозможна без цитоморфологического и патоморфологического исследований костного мозга.

Рисунок 1. Оценка количества мегакариоцитов в пунктате и трепанобиоптате костного мозга



Шарапова М. А., Кучер М. А., Кулагин А. Д., Певцов Д. Э.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗАГОТОВКИ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ МЕТОДОМ АФЕРЕЗА НА РАЗЛИЧНЫХ СЕПАРАТОРАХ КЛЕТОК КРОВИ

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Количество пациентов, получающих цитостатическую терапию, увеличивается с каждым годом, в первую очередь это связано с увеличением количества трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток. Данный вид лечения повышает потребность в трансфузиях КТ для профилактики и купирования геморрагических осложнений. В связи с совершенствования технологии заготовки и хранения КТ, также увеличение потребности клиник в КТ объясняется актуальность сравнительного исследования эффективности заготовки КТ с использованием различных аппаратов для цитафереза.

Цель работы. Сравнить эффективность заготовки концентрата тромбоцитов на сепараторах клеток крови: MCS+(Haemonetics), протокол UPP, Trima Accel (Terumo), версия 7.0, Com Tec, Amicus Fenwal.

Материалы и методы. Сравнить эффективность заготовки концентрата тромбоцитов на сепараторах клеток крови: MCS+(Haemonetics), протокол UPP, Trima Accel (Terumo), версия 7.0, Com Tec, Amicus Fenwal.

Результаты и обсуждение. Полученные данные показали, что на сепараторе Trima Accel (TA 7.0) в среднем за одну донацию было получено от $(6,3 \pm 1,05) \times 10^{11}/\text{л}$ до $(7,1 \pm 1,02) \times 10^{11}/\text{л}$ тромбоцитов, на аппарате MCS — $(6,0 \pm 0,3) \times 10^{11}/\text{л}$, на аппарате Amicus Fenwal $(6,0 \pm 1,0) \times 10^{11}/\text{л}$ и на аппарате ComTec $(4,0 \pm 1,0) \times 10^{11}$ ($p<0,01$). Повышение эффективности сбора в целом не существенно повлияло на время донации. Необходимо отметить, что наибольшая заготовка КТ осуществляется на аппаратах Trima Accel (67% от общего числа

аппаратов). Благодаря использованию одного расходного комплекта для аппарата Trima Accel для получения КТ в нашем отделении существенно выросла доза заготавливаемых КТ с использованием добавочного раствора ssr+.

Заключение. В ходе исследования выявлена наибольшая эффективность заготовки на клеточном сепараторе Trima Accel на новом программном обеспечении (ТА7) в заготовке КТ объёмом $7,0 \times 10^{11}$ как на добавочном растворе, так и без него по сравнению с аппаратами Amicus Fenwal и MCS+ (при этом стоимость

расходных материалов на данные сепараторы примерно одинакова). Внедрение нового программного обеспечения (ТА7) привело к увеличению заготовки КТ в среднем на 24,3%, что не увеличило время донации, и это в свою очередь благоприятно сказалось на состоянии донора и его переносимости процедуры. Получение КТ $7,0 \times 10^{11}$ привело к снижению потребности клиник в КТ, что в значительной степени снижает траты на заготовку КТ и уменьшает иммунологическую нагрузку на пациента в виду уменьшения количества трансфузий.

Шебуняева Я. Ю., Поспелова Т. И., Войтко М. С.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПРОГРАММНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Ранние осложнения и отдаленные последствия программной полихимиотерапии (ПХТ) у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) остаются актуальной проблемой для мирового медицинского сообщества и могут повлечь за собой социально-экономические трудности, учитывая молодую и трудоспособный возраст больных. На современном этапе для оценки факторов риска и прогноза возникновения возможных токсических осложнений специфической терапии в качестве простого и надежного инструмента субъективной оценки состояния целесообразно изучать качество жизни (КЖ) у пациентов с ЛХ до и после проведения программной ПХТ.

Цель работы. Исследовать качество жизни больных ЛХ на этапах до и после программной ПХТ.

Материалы и методы. Дизайн представлен проспективным обсервационным исследованием. Нами были опрошены 46 больных с впервые выявленной ЛХ на этапах до и после ПХТ, проведенной с использованием программ I линии: ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и BEACOPP (циклофосфан, доксорубин, везид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин, винкристилин). В качестве инструмента для оценки КЖ использовался стандартный опросник «SF-36 Health Status Survey» с оценкой 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФ), интенсивность телесной боли (ИБ), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РЭФ) и психическое здоровье (ПЗ).

Результаты и обсуждение. Качество жизни по 6 шкалам из 8 было статистически значимо выше ($p < 0,05$) у больных ЛХ в дебюте заболевания, чем у пациентов, перенесших специфическую противоопухолевую терапию, и составило: ФФ=85 (65;95) и 75 (55;90); ОЗ=70 (60;82) и 52 (40;67); Ж=65 (60;80) и 55 (30;65); СФ=88 (63;100) и 63 (50;75); РЭФ=67 (33;100) и 33 (0;67); ПЗ=80 (64;88) и 60 (48;76) соответственно. В зависимости от проведенной программы ПХТ, все больные ЛХ были разделены на 2 группы: 12 (26%) человек получили ABVD, 34 (74%) пациента с ЛХ — BEACOPP. Показатели ФФ, ОЗ и ПЗ были выше у пациентов, прошедших химиотерапию по программе ABVD, что может быть связано с меньшей токсичностью выбранного протокола. Однако, количество баллов по шкалам РФФ, Ж, РЭФ было выше у пациентов, получивших лечение по протоколу BEACOPP, что, вероятно, обусловлено использованием этой программы у больных с распространенными стадиями заболевания, выраженными симптомами общей интоксикации (В-симптомами), болевым синдромом, быстро исчезающими на фоне проведения программной ПХТ.

Заключение. Опросник качества жизни SF-36 является актуальным, простым, доступным и валидированным инструментом для оценки основных составляющих физического и психического здоровья у пациентов с ЛХ в реальной клинической практике. Динамическое исследование КЖ с использованием опросника SF36 у пациентов с ЛХ в зависимости от проведенной программы ПХТ позволит добиться оптимальных результатов терапии с сохранением высокого уровня качества жизни у данной категории больных.

Шебуняева Я. Ю.¹, Верякина Ю. А.², Поспелова Т. И.¹

РОЛЬ МИКРОРНК В ФОРМИРОВАНИИ ТОКСИЧНОСТИ ПРОГРАММНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ²ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН»

Введение. Большим успехом современной онкогематологии является достижение ремиссии при своевременно начатой программной полихимиотерапии (ПХТ) у 80–85% больных лимфомой Ходжкина. Однако, не теряет актуальности проблема возникновения тяжелых токсических осложнений специфической терапии у данной категории пациентов. МикроРНК влияют на скорость метаболизма противоопухолевых препаратов, регулируя экспрессию генов цитохромов P450 (CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19), изменяя их активность, что может стать причиной возникновения тяжелых последствий ПХТ.

Цель работы. Оценить экспрессию микроРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов больных ЛХ и определить наличие взаимосвязи уровня экспрессии микроРНК с развитием токсических эффектов ПХТ.

Материалы и методы. Методом ПЦР в режиме реального времени были определены уровни экспрессии 20 микроРНК: let-7c-5p, let-7f-5p, miR-9-5p, miR-20a-5p, miR-23a-3p, miR-23b-3p, miR-26b-5p, miR-34a-5p, miR-96-5p, miR-141-3p, miR-148b-3p, miR-150-5p, miR-183-5p, miR-185-5p, miR-200b-3p, miR-574-3p, miR-205-5p, miR-451, miR-18a-5p, miR-128-3p, в опухолевых биоптатах лимфатических узлов у 40 больных ЛХ. Все пациенты получили 6 курсов программной ПХТ I линии (ABVD: доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин, и BEACOPP:

циклофосфан, адрибластин, везид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин, винкристилин). Гепатотоксичность оценивалась с использованием критериев печеночного поражения Национального института рака (NCCN), характеризующихся увеличением общего билирубина $>1,5$ верхних границ нормы (ВГН), ЩФ, ГГТП, АЛТ и АСТ $>2,5$ ВГН. Гематологическая токсичность была определена в соответствии с критериями общей шкалы токсичности CTCAE v.5.0.

Результаты и обсуждение. Нами было выявлено, что после проведения 6 курсов ПХТ гепатотоксичность была выявлена у 32 (80%) пациентов с ЛХ. При этом, увеличение экспрессии let-7c-5p было статистически значимо связано с повышением уровня АСТ, miR-96-5p, miR-183-5p, miR-150-5p — с увеличением общего билирубина, а miR-205-5p, miR-148b-3p и miR-23a-3p — с повышением щелочной фосфатазы ($p < 0,05$), что, вероятно, обусловлено ингибированием экспрессии генов CYP3A4 и CYP2C19, участвующих в метаболизме противоопухолевых средств в печени. В то же время, мы обнаружили, что статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение уровня let-7c-5p, miR-185-5p и miR-128-3p, вероятно, связанное с подавлением пролиферации клеток костного мозга, положительно коррелировало со снижением гемоглобина у больных ЛХ, из них у 10 (25%) и 18 (45%) обследованных была выявлена анемия I и II степени, а у 11 (27,5%) и 1 (2,5%) пациентов — III и IV степени соответственно.

Заключение. Важной целью персонифицированной медицины в онкогематологии является определение критериев раннего прогнозирования развития токсических эффектов программной ПХТ. Дальнейший

поиск молекулярно-генетических предикторов органотоксичности позволит достигать оптимальных результатов терапии и снижать риск формирования тяжелых последствий, связанных с ПХТ.

Шеломенцева Е. М., Волчков Е. В.

АНАЛИЗ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ТРАНСКРИПТОМИКИ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У ДЕТЕЙ

НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Введение. Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) у детей — агрессивная и гетерогенная Т-клеточная опухоль с высоким риском рецидива, требующая новых подходов в терапии. Существует необходимость в поиске новых терапевтических мишеней для разработки новых подходов в терапии. Пространственная транскриптомика (ST) — метод, позволяющий изучать внутриопухолевую гетерогенность и ее взаимосвязь с микроокружением.

Цель работы. Изучить АККЛ с помощью метода ST для поиска новых мишеней для терапии.

Материалы и методы. В качестве материала использовался биоптаты лимфатических узлов от 2 пациентов с АККЛ детского возраста. Анализ ST проводился с помощью Visium Spatial Gene Expression Reagent Kits for FFPE (10x Genomics, USA). Секвенирование проводилось на платформе NextSeq500/550 (Illumina, США). Анализ данных выполнялся с помощью биоинформатических алгоритмов.

Результаты и обсуждение. Анализ данных пространственной экспрессии генов согласовывался с морфологией (рис. 1). Так были выделены зоны неопангигенеза (экспрессия генов CD34 и VWF) и резидуальных лимфоидных структур. В обоих образцах иммунное микроокружение располагалось на границе опухоли и не инфильтрировало

опухоль. Идентификация пространственно-изменчивых генов показала повышенную экспрессию прогностически значимого гена FN12 в зонах активного воспаления для одного образца, а для второго — наличие стрессового ответа и зональной гиперэкспрессии белков теплового шока и убиквитина С. В иммунном микроокружении преобладали Т-клетки с экспрессией рецептора TIM3+ — маркера дисфункциональных подтипов Т-клеток, а также большое количество регуляторных Т-клеток и макрофагов, преимущественно M2-подтипа (рис. 2А). Анализ псевдовремени показал переход цитотоксических Т-клеток в дисфункциональные TIM3+ на границе опухоли. Также выявлена значительная гетерогенность среди опухолевых клеток (рис. 2В) с высокой экспрессией генов внеклеточного матрикса.

Заключение. Клеточный состав АККЛ у детей очень гетерогенный. Среди иммунного микроокружения преобладали регуляторные субпопуляции (регуляторные Т-клетки, M2-макрофаги), которые по данным литературы могут способствовать подавлению иммунного противоопухолевого ответа. Анализ популяций Т-клеток также показал преобладание популяции, экспрессирующей молекулу TIM3+, которая может быть новой мишенью для иммунотерапии у пациентов с АККЛ.

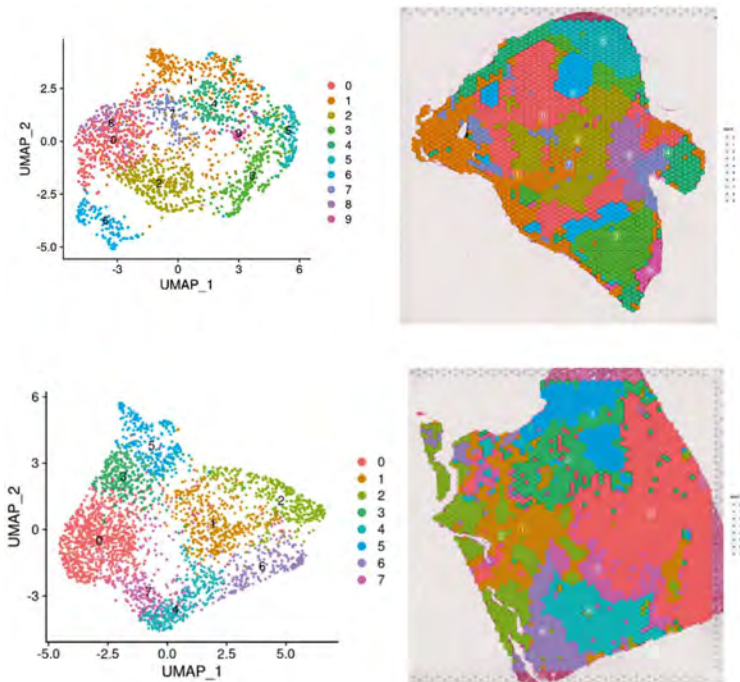


Рис. 1. Результаты кластеризации анализируемых образцов на UMAP (слева) и в пространственных координатах (справа).

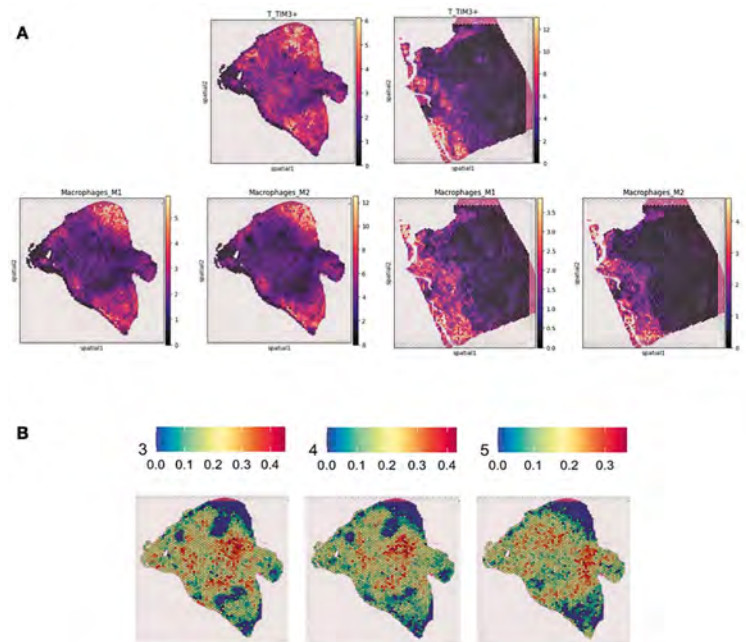


Рис. 2. (А) Пространственное распределение TIM3+ Т-клеток и M1/M2 макрофагов. (В) Визуализация опухолевой гетерогенности. Показаны 3 различных клеточных подтипа, из которых состоит опухоль.

Шемякина Е. Л.¹, Шишкина А. В.¹, Волкова С. А.²

ПЕРОРАЛЬНЫЙ ТРИПЛЕТ IRd В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ГБУЗНО ГКБ, 12-я поликлиника, ²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

Введение. Иксазомиб, первый пероральный ингибитор протеасом [ИП] [1], одобренный в сочетании с леналидомидом-дексаметазоном (Rd) для лечения пациентов с множественной миеломой [ММ], которые ранее получали ≥ 1 курса терапии [2]. ТУРМАЛИН-ММ1 продемонстрировал статистически значимое улучшение ВБП при приеме иксазомиба-Rd по сравнению с плацебо-Rd у пациентов

с ММРР (медиана ВБП 20,6 против 14,7 месяцев; отношение рисков [ОР] 0,74; 95% ДИ от 0,59 до 0,94; $P=0,01$), с ограниченной дополнительной токсичностью [3]. С 2020 г лечение иксазомибом стало возможным в рамках программы ОМС.

Цель работы. Анализ результатов терапии пациентов Нижегородской области с рецидивирующей ММ триплетом IRd.

Материалы и методы. Проанализирована первичная медицинская документация пациентов с рецидивирующей ММ НО, получивших терапию IRd.

Результаты и обсуждение. С 01.2020 г. по 10.2023 г. 26 пациентов с рецидивирующей ММ получили терапию IRd (мужчин 10 (38%), женщин 16 (62%), в возрасте от 40 до 83 лет (медиана 69 лет)), имеющие преимущественно 1 и 2 балла по шкале ECOG: 06 — 3 (10%), 16 — 12 (45%), 26 — 9 (34%), 36 — 3 (10%). Кол-во предшествующих линий терапии — от 2 до 4, медиана 2: 26 (100%) пациентов ранее получили лечение бортезомибом, 10 (37%) — леналидомидом. Терапия IRd была назначена в 13 (50%) случаях при констатации ранней прогрессии, в 5 (19%) — поздней прогрессии, в 2 (7,5%) — при раннем рецидиве, в 2 (7,5%) — в позднем рецидиве, 4 (16%) пациента переключены на IRd после леналидомид — содержащей терапии. Медиана проведенных курсов — 11 (диапазон от 2 до 26) с частотой общего ответа (ЧОО) — 80%: 9 (35%) пациентов достигли МО, 7 (26%) — ЧО, 2 (7%) — охЧО, 3 (13%) — ПО, у 2 (7%) — имела место непереносимость, у 3 (12%) пациентов рефрактерность к терапии. По мере удлинения терапии наблюдали тенденцию к увеличению глубины ответа. Пациенты, находящиеся на длительной терапии, достигли охЧО и ПО. Выраженной токсичности, приводящей к отмене терапии, удлинению интервалов между курсами или снижению доз не зафиксировано. В настоящее время терапию завершили 11 пациентов, из них живы 4 и получают терапию с включением моноклональных антител, карфилозмиба, помалидомида.

Медиана ВВП у пациентов в исследуемой группе составила 18 мес, медиана ОВ 83 мес.

Заключение. Современные программы лечения РРММ, предусматривают модель длительной терапии, направленной на пролонгированное подавление опухоли и превращение ММ в управляемое хроническое заболевание. IRd полностью пероральный триплет, не вызывающий существенной токсичности, обеспечивающий сохранение уровня жизни пациента с ММ. Согласно исследованию, TOURMALIN MM1 добавление иксазомиба к Rd преодолевает низкую ВВП, связанную с цитогенетическими нарушениями высокого риска у пациентов с РРММ [4], что важно в реальной клинической практике у пациентов без оценки цитогенетического риска. Результаты терапии в реальной клинической практике сопоставимы с таковыми в клиническом исследовании.

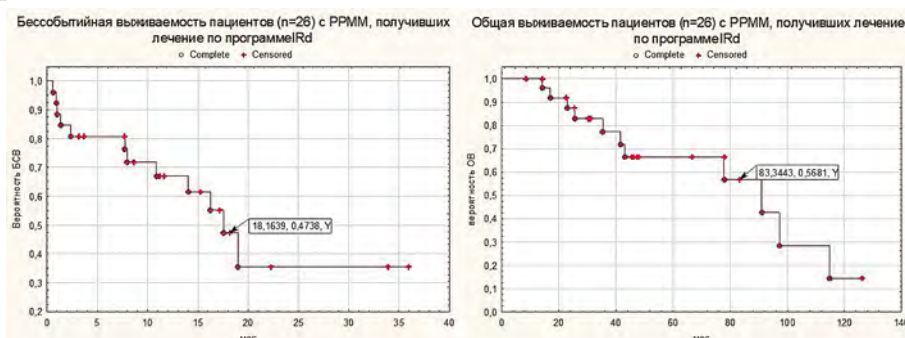


Рис.

Шерстнев А. А., Ковригина А. М., Горенкова Л. Г.

ИЗУЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ *GATA3* ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Грибовидный микоз — наиболее распространенный тип первичных кожных Т-клеточных лимфом. Диагноз устанавливается на совокупности клинико-анамнестических данных, результатов гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований. В соответствии с клиническими проявлениями выделяют пятнистую, бляшечную, опухолевую и эритродермическую стадии. Основную трудность диагностики грибовидного микоза представляет значительный полиморфизм клинических и морфологических признаков, а также индолентное течение заболевания. Своевременная диагностика заболевания, верификация стадии грибовидного микоза являются основной задачей врача-гематолога, так как некорректно назначенная терапия может привести к прогрессии заболевания.

Цель работы. Изучить особенности экспрессии *GATA3* опухолевыми клетками на материале биоптатов кожи пациентов с пятнистой стадией ГМ в сравнении с пациентами с бляшечной и опухолевой стадиями.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании участвовал 51 пациент с верифицированным диагнозом грибовидный микоз. Все больные были разделены на группы с учетом стадии заболевания. В группу с пятнистой стадией вошло 18 человек, в группу с бляшечной и опухолевой стадиями — 33 человека. На биопсийном материале кожи проведено

иммуногистохимическое исследование с использованием антител к *GATA3*.

Результаты и обсуждение. Группу с пятнистой стадией грибовидного микоза составили пациенты с медианой возраста 59 лет (возрастной диапазон 28–73 года), соотношение мужчин и женщин 1:1,25. Длительность заболевания составила от 1 месяца до 50 лет, медиана — 72 месяца. Медиана возраста второй группы пациентов составила 59 лет, возрастной диапазон 19–81 год. Соотношение мужчин и женщин 1,75:1. По результатам иммуногистохимического исследования с антителами к *GATA3* у пациентов с пятнистой стадией количество *GATA3*-положительных клеток менее 40% наблюдалось у 27,8% у пациентов, количество *GATA3*-положительных клеток в диапазоне от 40% до 70% — у 50,0%, количество *GATA3*-положительных клеток $\geq 70\%$ — у 22,2% пациентов. В группе пациентов с объединенной стадией (бляшечной и опухолевой) количество *GATA3*-положительных клеток менее 40% отмечалось у 12,2% у пациентов, количество *GATA3*-положительных клеток в диапазоне от 40% до 70% — у 39,4%, количество *GATA3*-положительных клеток $\geq 70\%$ — у 48,4% пациентов. При сравнении исследуемых групп обнаружены статистически достоверные значения по количеству *GATA3*-положительных клеток ($p=0,05$).

Заключение. Различия в экспрессии *GATA3* в клетках лимфоидного инфильтрата грибовидного микоза может свидетельствовать о смене иммунофенотипа при прогрессии заболевания (Th1 в Th2).

Шестопалов Г. И.¹, Евстратов Д. А.², Мякова Н. В.²

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С ЛИМФОМой ХОДЖКИНА ПО ПРОТОКОЛУ EuroNet-PHL-C1

¹РДКБ филиал ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, ²НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

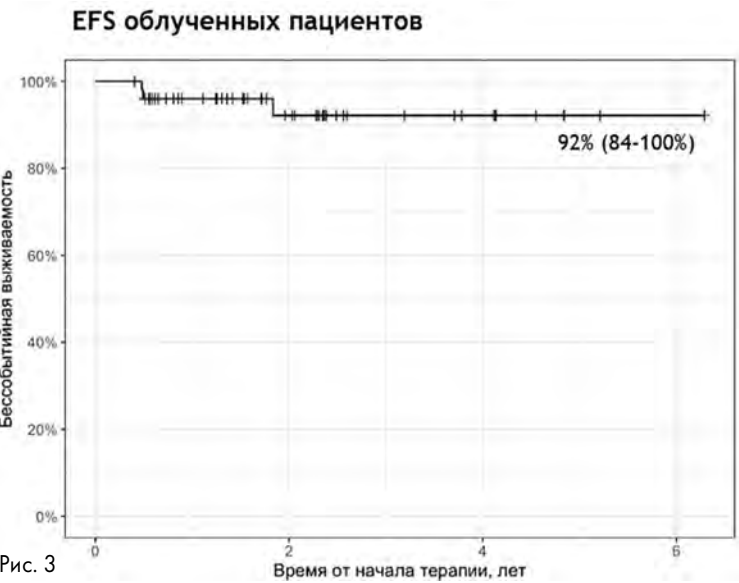
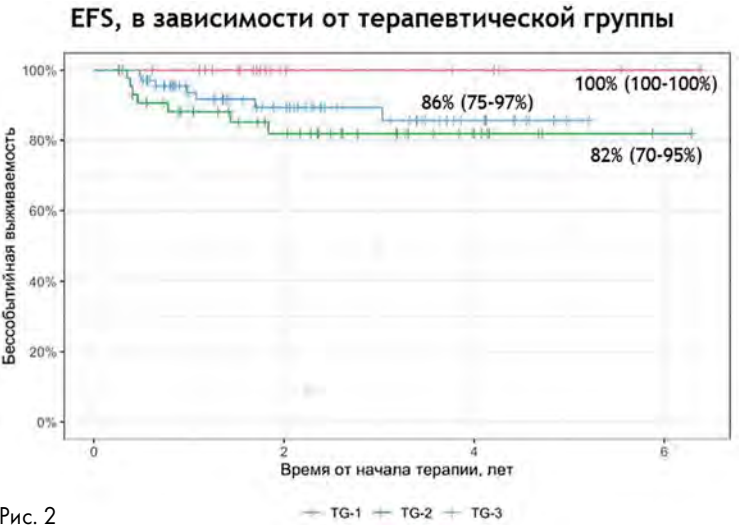
Введение. Доля пациентов детского и подросткового возраста с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) среди всех случаев лимфопролиферативных заболеваний у детей составляет около 35%. В Российской Федерации (РФ) лечение детей и подростков с кЛХ в течение последних двух десятилетий проводилось на базе протоколов немецкой педиатрической онкологической группы DAL-GPOH-ND, а в течение последних 8 лет согласно протоколу EuroNet-PHL-C1.

Принципиальным моментом протокола стала интеграция метода ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в качестве инициального обследования и промежуточной оценки метаболического ответа после 2-х индукционных блоков ПХТ. Это позволило значительно снизить число пациентов промежуточной и высокой групп риска, которым было показано проведение лучевой терапии (на 49% пациентов из TG-II и на 35% из TG-III согласно данным международной группы EuroNet на 2022 год), являющейся

основным фактором отсроченной токсичности и снижения долгосрочной общей выживаемости. До настоящего времени в РФ не проводилось анализа результатов терапии настоящего протокола.

Цель работы. Показать результаты терапии пациентов детского и подросткового возраста с классической лимфомой Ходжкина по протоколу EuroNet-PHL-C1 в РФ.

Материалы и методы. В работе представлены результаты терапии 137 пациентов детского и подросткового возраста с классической лимфомой Ходжкина по протоколу EuroNet — PHL-C1, проведенной в условиях центра имени Дмитрия Рогачева (г. Москва), Российской детской клинической больницы (г. Москва), а также ряда региональных клиник РФ.



Результаты и обсуждение. В ходе анализа 137 пациентов, которые получили терапию по протоколу EuroNet-PHL-C1, получены следующие результаты: 20 пациентов (15%) получили терапию по TG-I; 45 (33%) по TG-II; 72 (53%) по TG-III. На основании оценки промежуточного ответа у 83 пациентов (59,1%) наблюдался адекватный ответ на терапию, у 35 пациентов (25,5%) — неадекватный; у 19 пациентов (15,4%) оценка ответа была невозможна ввиду отсутствия данных о локальном статусе опухоли после 2-х индукционных блоков. Всего лучевую терапию получил 52 пациента (38%), из них 3-е пациентов имели

Таблица 1. Терапия у 24 пациенток с ХМЛ, впервые выявленным во время беременности

Количество пациентов — 137 человек	
Возраст на момент начала терапии — 14,5 (11,8, 16,1)	
Пол	
Мужской	78 (57%)
Женский	59 (43%)
Гистологический вариант	
Нодулярный склероз	111 (81%)
Смешанно-клеточный вариант	12 (8,8%)
NOS	7 (5,1%)
Лимфоидное преобладание	6 (4,4%)
Лимфоидное истощение	1 (0,7%)
Стадия заболевания по Ann-Arbor/Cotswold	
I	5 (3,7%)
II	53 (39%)
III	40 (29%)
IV	38 (28%)
В-симптомы	
Да	65 (48%)
Нет	70 (52%)
Е-поражение	
Да	23 (17%)
Нет	113 (83%)
Bulky-поражение	42 (30,6%)
Объем bulky-поражения	328 (242, 679)
СОЭ более 30 мм/час	У 60 пациентов (43,7%) с медианой 42 (24, 62)
Поражение костного мозга по данным трепанобиопсии	
Да	4 (2,9)
Нет	91 (66,4%)
Поражение костного мозга по данным ПЭТ/КТ	
Да	22 (16%)
Нет	96 (70%)
Неизвестно	19 (14%)
Терапевтическая группа	
TG-I	20 (14%)
TG-II	45 (33%)
TG-III	72 (53%)
Ответ по ПЭТ/КТ	
-	95 (69,3%)
+	32 (23,3%)
Неизвестен	10 (7,4%)
Общий ответ	
Адекватный	81 (59,1%)
Неадекватный	35 (25,5%)
Неизвестен	21 (15,4%)
Анатомический ответ	
Локальная полная ремиссия	28 (29%)
Локальная полная ремиссия неподтвержденная	31 (33%)
Локальная частичная ремиссия	32 (34%)
Локальное отсутствие изменений	4 (4,2%)
Локальная прогрессия	0
Неизвестно	42
Лучевая терапия	
Проведена	52 (38%)
Не проведена	85 (62%)
Прогрессия/рецидив	
Без события	123 (90%)
Событие	14 (10%)
Исход	
Жив	136 (99,4%)
Потерян из-под наблюдения	1 (0,6%)

рецидив основного заболевания (2-е пациентов в первые 6 месяцев от проведения лучевой терапии и один пациент спустя 12 месяцев). 85 пациентов (62%) не получили лучевую терапию, из них рецидив основного заболевания имело 7 человек (преимущественно в первые 6 месяцев от окончания ЛТ). Таким образом, EFS для пациентов, которые получили ЛТ, составила 92% в сравнении с 87% в когорте пациентов, не получивших ЛТ. EFS в TG-I составила 100%, в TG-II 82%, в TG-III 86% при медиане времени наблюдения в 2,2 года.

Шнайдер А. А., Алексеенко Д. И., Капорская Т. С., Ребриков А. Н., Петрова Л. М., Лыскова В. А., Лавшук А. М., Пилявин Л. Я., Хороших О. В., Киселёва Н. В.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕЖИМА МОБИЛИЗАЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЫСОКОДОЗНОГО ЦИКЛОФОСФАМИДА

ГБУЗ ИОКБ

Введение. Одним из методов терапии множественной миеломы (ММ) в Иркутской области «Знак Почета» областной клинической больницы является трансплантация аутологичных стволовых клеток крови. При проведении режима мобилизации кроветворения с использованием высокодозного циклофосфамида рекомендовано использование колониестимулирующих факторов (КСФ) короткого или длительного действия.

Цель работы. Ретроспективный анализ использования леногратима и эмпагфилгратима у 68 пациентов.

Материалы и методы. Было проанализировано 2 группы пациентов численностью по 34 каждая. 1 группа во время стимуляции кроветворения получала леногратим в дозе 10 мкг/кг в сутки, 2 — эмпагфилгратим 12 мг однократно. Каждая группа состояла из 14 мужчин (41%) и 20 женщин (51%). Медиана возраста в 1 группе — 60 лет, во 2 — 59 лет. В качестве индукционной терапии (ИТ) большая часть пациентов (85 и 79%) получили от 3 до 5 бортезомиб-содержащих курсов (VCD), 13 пациентам (15% и 21%) проведена химиотерапия с использованием Леналидомида и Даратумумаба. При оценке ответа на ИТ перед ауто-ТГСК получены результаты: в 1 группе — стабилизация заболевания (СЗ) — 7 пациентов (21%), частичный ответ (ЧО) — 18 (53%), очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — 4 (12%),

Заключение. Полученные в ходе настоящего анализа данные, в целом, соответствуют, международным, продемонстрированным в литературе в 2022 году. Отмечается некоторое снижение EFS в когорте пациентов, получивших терапию согласно TG-II, однако оно носит статистически незначимый характер. Несомненно, в будущем, потребуется более детальный анализ факторов, которые способствуют развитию рефрактерности к терапии либо последующему развитию рецидива у таких пациентов.

полный ответ (ПО) — 5 (14%). Во 2 группе — СЗ — 1 пациент (3%), ЧО — 14 (41%), ОХЧО — 7 (21%), ПО — 12 (53%). Все пациенты перед использованием колониестимулирующих факторов получили высокодозный Циклофосфамид (4 г/м²).

Результаты и обсуждение. При использовании леногратима медиана выхода CD34⁺ клеток в периферический кровоток составила 7 дней, при использовании эмпагфилгратима — 8. В 1 группе за 1 сеанс афереза было собрано достаточное количество ПСКК у 82% пациентов ($n=28$), 18% ($n=6$) потребовалось 2 сеанса. Во 2 группе всем пациентам проведен 1 сеанс афереза. В 1 группе клеточность материала составила от 2 до $13,9 \times 10^6$ /кг CD34⁺ клеток, во 2 — от 2 до 24×10^6 /кг CD34⁺ клеток. Наибольшее время выхода CD34⁺ клеток в периферический кровоток наблюдалось у пациентов со стабилизацией заболевания. В качестве режима кондиционирования использовались высокие дозы Мелфалана (140 — 200 мг/м²). Период миелодепрессии составил: в группе 1 — от 8 до 17 дней (медиана 11 дней), во 2 — от 10 до 16 дней (медиана 12 дней).

Заключение. Проведенный анализ показал, что не смотря на наиболее предпочтительный выбор колониестимулирующих факторов короткого действия при проведении мобилизации кроветворения, использование эмпагфилгратима возможно в качестве альтернативы.

Шнайдер А. А., Капорская Т. С., Ребриков А. Н., Петрова Л. М., Лыскова В. А., Малюшкина Е. С., Романова Е. В., Кустанович М. А., Кузема Е. С., Грекина М. И., Лужнова Н. Н., Киселёв И. В., Алексеенко Д. И., Новопашина Н. Н., Лавшук А. М., Пилявин Л. Я., Мишарина Н. П., Хороших О. В., Киселёва Н. В., Дудин П. Е.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ В ГБУЗ «ИРКУТСКАЯ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА» С 2016 ПО 2023 г.

ГБУЗ ИОКБ

Введение. В Иркутской области с каждым годом повышается заболеваемость множественной миеломой. Ежегодно в Иркутской областной больнице (ИОКБ) от 80 до 100 пациентов получают специфическую терапию. Части больных проводится трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Цель работы. Проанализировать результаты проведенных ауто-ТГСК при множественной миеломе (ММ) на базе гематологического отделения ГБУЗ ИОКБ.

Материалы и методы. За период с 2016 по 2023 год проведено 115 ауто-ТГСК, из них 47 мужчин и 68 женщин. Медиана возраста на момент установления диагноза — 59 лет. В качестве индукционной терапии (ИТ) 102 пациентов (89%) получили от 3 до 9 бортезомиб-содержащих курсов (VCD), 13 пациентам (11%) проведена химиотерапия с использованием Леналидомида и Даратумумаба. При оценке ответа на ИТ перед ауто-ТГСК получены результаты: стабилизация заболевания (СЗ) — 17 пациентов (15%), частичный ответ (ЧО) — 46 (40%), очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — 22 (19%), полный ответ (ПО) — 27 (26%). Режим мобилизации кроветворения с использованием высокодозного Циклофосфамида (4 г/м²) и колониестимулирующего фактора (G-CSF) получили 111 пациентов (96%). В связи с проведением заместительной почечной терапии, на стабильном кроветворении забор периферических стволовых клеток крови (ПСКК) осуществлялся у 4 пациентов (4%). За 1 сеанс афереза было собрано достаточное количество ПСКК у 71% пациентов

($n=82$), 29% ($n=33$) потребовалось 2 и более сеансов. В качестве режима кондиционирования использовались высокие дозы Мелфалана (140–200 мг/м²). Ранняя посттрансплантационная летальность составила 2% (2 пациента). При оценке ответа на терапию через 2 месяца после ауто-ТГСК получены результаты: СЗ — 4 пациента (3%), ЧО — 32 (28%), ОХЧО — 18 (16%), ПО — 45 (39%), ПЗ — 3 (2%), были из-под наблюдения — 5 (4%), менее 2 месяцев после ауто-ТГСК прошло у 6 (5%). Всем пациентам после ауто-ТГСК назначена поддерживающая терапия леналидомид-содержащими курсами.

Результаты и обсуждение. Наибольшее количество пациентов входило в возрастную группу 61–70 лет ($n=53$ (46%)), самому молодому пациенту на момент установления диагноза было 30 лет. На момент проведения анализа результатов трансплантации получены результаты: 51 пациент (45%) имеет ПО, 10 (9%) — ОХЧО, 3 (3%) — СЗ, 12 (11%) — ЧО, 5 (4%) — ПЗ. Из-под наблюдения были 19 (16%) пациентов. Летальный исход зарегистрирован у 13 пациентов (12%), из них от прогрессии заболевания — 6, от новой коронавирусной инфекции — 7. Период наблюдения от 1 до 59 месяцев (медиана — 22 месяца). Среднее время до прогрессирования — 18 месяцев.

Заключение. Ежегодно увеличивается количество выполненных ауто-ТГСК в гематологическом отделении Иркутской ОКБ. Внедрение высокотехнологичных методов лечения позволяет увеличить беспрогрессивную и общую выживаемость пациентов с ММ в регионе.

Шналиева Н. А., Кабанов П. С., Кулемина О. В., Точеная Е. Н., Сиordia Н. Т., Лазорко Н. С., Сбитякова Е. И., Иванов В. В.,
Дышлюк М. М., Васильева Е. Ю., Ломаиа Е. Г.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ МИОКАРДИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ (МП) У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ (ХМЛ) НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ (ИТК)

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ

Введение. Биомаркеры МП (NT-proBNP и стимулирующий фактор роста (ST2) используются для диагностики и прогнозирования течения острой (ОСН) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Возможности использования NT-proBNP как маркера МП лимитированы у пациентов с анемией, как и при заболеваниях почек, легких.

Цель работы. Изучение прогностической значимости лабораторных маркеров МП у пациентов с ХМЛ на терапии ИТК.

Материалы и методы. В исследование включено 48 пациентов в хронической фазе ХМЛ, с рефрактерностью к 1–3 ИТК, без ХСН и болезней почек в анамнезе (мужчины — 50%; медиана возраста — 46 лет). Средняя длительность приема ИТК — 86 мес. Всем больным при смене ИТК была выполнена эхокардиография (эхоКГ), исследованы клинический анализ крови и уровень NT-proBNP; ST2 был определен у 28 (58%) пациентов. Спустя 3 месяца после смены ИТК всем больным были повторно исследованы NT-proBNP и гемограмма; у 30 пациентов (63%) была проведена эхоКГ, у 16 (33%) исследован ST2.

Результаты и обсуждение. Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <50% отмечено у 1 пациента. Повышение NT-proBNP (>300 пг/мл) зарегистрировано у 9/48 (19%) больных (медиана 713,2 пг/мл). В группе пациентов с высоким и нормальным уровнем NT-proBNP средний уровень лейкоцитов составил $38,8 \times 10^9/\text{л}$ и $20,1 \times 10^9/\text{л}$, средний уровень гемоглобина был 102,1 г/л и 120,1 г/л, соответственно. У 44% и 56% пациентов с повышением и у 15 и 36% — с нормальным NT-proBNP, соответственно, были анемия ≥ 2 ст. и лейкоцитоз. Спустя 3 месяца после смены ИТК медиана NT-proBNP

в группе с исходно высоким уровнем составила 179,2 пг/мл. Нормализация уровня NT-proBNP достигнута у 7/9 (78%) пациентов. У всех пациентов с элевацией NT-proBNP через 3 мес. были достигнуты полный гематологический ответ (ПГО) и разрешение анемии до ≤ 1 ст. За все время наблюдения повышенный уровень NT-proBNP сохранялся у пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) (персистировавшей) и исходно низкой ФВЛЖ (через 24 мес отмечено снижение ФВЛЖ до 40%). Элевация ST2 (>35 мг/л) была у 5/48 (10%) пациентов (медиана — 39,3 мг/л). Средний уровень лейкоцитов и гемоглобина в данной группе составили $15,1 \times 10^9/\text{л}$ и 123,4 г/л, соответственно. Одновременно NT-proBNP и ST2 были увеличены у 1 пациента. У 3/5 (60%) с повышенным ST2 был лейкоцитоз. Через 3 месяца после смены ИТК уровень ST2 оставался повышенным 3/3 обследованных пациентов (медиана — 41 мг/л). Достижение ПГО и разрешение анемии до ≤ 1 ст. отмечены у всех больных. Среди пациентов с исходно высоким ST2 впоследствии 1 пациент скончался от ТЭЛА, а у 1 пациента развилась нестабильная стенокардия. У 1 пациента с исходно нормальным ST2 его повышение отмечено через 21 мес., через 4 мес. с ним произошла внезапная сердечная смерть. У 3-х пациентов при медиане наблюдения 24 месяца не произошло сердечно-сосудистых осложнений. У 1 пациента с ЛГ и повышенным NT-proBNP ST2 был и оставался в пределах нормы спустя 3 месяца.

Заключение. Представляется, что NT-proBNP отражает активность ХМЛ и не может быть использован изолированно как маркер МП у данных пациентов. Вероятно, ST2 может быть более специфичным маркером МП у пациентов ХМЛ.

Шпирко В. О.¹, Тумян Г. С.¹, Назаренко Т. А.², Мартиросян Я. О.², Петрова Г. Д.¹, Никифорова Н. М.¹, Ефиркина А. Ю.¹, Монин И. С.¹

ВОЗМОЖНОСТИ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА И ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

¹НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ²НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Введение. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) и первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ), в отличие от большинства лимфопролиферативных заболеваний взрослых, чаще всего встречаются в молодом возрасте (медиана 30 лет). Именно для этой категории больных наиболее остро поднимается вопрос сохранения репродуктивного потенциала на фоне противоопухолевого лечения. К настоящему времени нет четких критериев, способных прогнозировать сохранность овариального резерва после проведения интенсивной химиотерапии. В контексте сохранения репродуктивной функции в рутинной практике чаще всего обсуждаются аналоги гонадотропин-рилизинг гормона и оральные контрацептивы. Однако, в современном понимании, эти препараты могут применяться для предохранения от беременности и сокращения объема меноррагии в период индуцированной тромбоцитопении, но не являются альтернативой процедурам вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель работы. Определение оптимальной программы сохранения фертильности перед началом интенсивных режимов лекарственной терапии распространенных стадий кЛХ и ПМВКЛ.

Материалы и методы. Современный подход к сохранению репродуктивной функции включает криоконсервацию биологического материала до начала противоопухолевого лечения. Для оценки возможности проведения этой процедуры необходимо оценить возраст пациентки, наличие сопутствующих заболеваний, акушерско-гинекологический анамнез. Всем пациенткам на амбулаторном этапе до начала противоопухолевого лечения выполняется ультразвуковое исследование органов малого таза для подсчета количества

антральных фолликулов, оценивается уровень фолликулостимулирующего и антимюллера гормонов крови. Наиболее часто применяется криоконсервация ооцитов и эмбрионов. Под наблюдением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России находятся 22 больных с кЛХ и ПМВКЛ, которым проводилась овариальная стимуляция с последующей криоконсервацией полученных ооцитов и/или эмбрионов.

Результаты и обсуждение. Процедура криоконсервации выполнена 14 пациенткам с распространенными стадиями кЛХ в возрасте от 18 до 37 лет. У 8 (57%) больных заболевание выявлено впервые, 5 женщин после криоконсервации репродуктивного материала получили несколько линий противоопухолевой химиотерапии, включая высокодозную химиотерапию с трансплантацией ГСК (ВДХТ с ауто-ТГСК). Количество полученных ооцитов колебалось от 3 до 31 (в среднем 12), у 1 больной процедура признана неудачной, 2 — находится в процессе овариальной стимуляции. При ПМВКЛ успешная криоконсервация репродуктивного материала выполнена у 5 пациенток. В последующем ВДХТ с ауто-ТГСК проведена одной из них. Неэффективный сбор зафиксирован у одной пациентки 38 лет, ранее получившей 6 курсов R-DA-EPOCH с двумя ступенями эскалации дозы циклофосфана, этопозиды и доксорубицина.

Заключение. Процедуры вспомогательных репродуктивных технологий продолжают совершенствоваться и становятся более безопасными. Перед началом интенсивной химиотерапии необходимо информировать пациенток о рисках противоопухолевого лечения и современных возможностях сохранения фертильности.

Шпирко В. О.¹, Семенова А. А.¹, Тумян Г. С.², Аракелян А. В.³, Ибрагимов А. М.¹, Ключагина Ю. И.¹, Кошкина У. Г.¹, Рамазанова С. Ф.¹,
Тупицына Д. Н.¹, Петрова Г. Д.¹, Никифорова Н. М.¹, Ефиркина А. Ю.¹, Монин И. С.¹

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОЛГОЛИМАБА, РОССИЙСКОГО ОРИГИНАЛЬНОГО ИНГИБИТОРА PD-1, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМфомы ХОДЖКИНА

¹НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ²НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ФГБОУ РМАНПО, кафедра онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого, ³ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Введение. Последние десятилетия знаменуют большой прогресс в лечении классической лимфомы Ходжкина (кЛХ), которая признается потенциально излечимой примерно у 80–85% больных. Стандартным подходом для рецидивов и рефрактерного течения кЛХ является высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных ГСК (ауто-ТГСК), эффективность которой в целом остается невысокой. Частота полных ремиссий после режимов второй линии (DHAP, ICE) не превышает 30–40%. Применение ингибиторов PD-1 (Ниволумаб, Пембролизумаб) в монорежиме или в комбинации с химиотерапией позволило значительно улучшить противоопухолевый ответ без существенного ухудшения общего профиля токсичности. Пролголимаб является новым российским оригинальным препаратом, который специфически связывает рецептор PD-1 и блокирует его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2. Препарат зарегистрирован для лечения неоперабельной или метастатической меланомы и в настоящее время интенсивно изучается и при других злокачественных новообразованиях.

Цель работы. Анализ эффективности и безопасности пролголимаба в монорежиме и в комбинации с химиотерапией DHAP, оценка возможности мобилизации и сбора СКПК после данного протокола с целью последующей ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Пролголимаб в комбинации с химиотерапией по схеме DHAP применялся у 9 пациентов (2 мужчин и 7 женщин) с рефрактерным течением ($n=5$) и рецидивом ($n=4$)

кЛХ. Средний возраст больных 29 лет (диапазон 22–39 лет). В качестве терапии первой линии пациенты получили следующие режимы: ABVD (3), BEACOPP-14 (1), EACODD-14 (3), eBEACOPP (2). Лучевая терапия была проведена 4 пациентам. Средняя продолжительность ответа на первую линию терапии составила 29 месяцев (диапазон 12–47 месяцев).

Результаты и обсуждение. Все 9 пациентов получили 2 введения Пролголимаба в монорежиме и 2–3 цикла комбинированной терапии (Пролголимаб-DHAP), после чего была выполнена промежуточная оценка эффекта по ПЭТ/КТ. Частота общего ответа составила 89% (7 ПР, 1 ЧР). Один пациент в связи с недостаточным эффектом был снят с протокола. Далее 6 пациентам выполнена успешная химиомобилизация этопозидом в дозе 375 мг/м²/сутки в дни 1,2 и собрано достаточное количество СКПК (медиана CD34⁺ 4,18×10⁶/кг). При использовании комбинации Пролголимаб+DHAP у двоих пациентов отмечалось изолированное повышение печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) до 2–3 норм. Никому не потребовалось прекращение лечения по причине нежелательных явлений. 5 пациентам была проведена ВДХТ (BEAM/CEAM) с последующей ауто-ТГСК. Медиана длительности ответа 6 месяцев (диапазон 3–10 месяцев). 1 пациентка завершила этап консолидации (8 введений Пролголимаба в монорежиме) после ауто-ТГСК.

Заключение. Режим Пролголимаб+DHAP демонстрирует высокую непосредственную эффективность, не снижает возможность мобилизации и сбора СКПК и обладает низким профилем токсичности.

Штыркова С. В.¹, Ходжаев Г. Г.¹, Гурьянова М. А.¹, Грибанова Е. О.¹, Мудров А. А.², Данишян К. И.¹

ЛИКВИДАЦИЯ РЕКТОВАГИНАЛЬНОГО СВИЩА РАЩЕПЛЕННЫМ ВЛАГАЛИЩНО-ПРЯМОКИШЕЧНЫМ ЛОСКУТОМ У ПАЦИЕНТКИ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России

Введение. Прямокишечные, в т. ч. ректовагинальные, свищи (РВС) являются источником инфекции у пациентов с гемобластомами. Хирургическое лечение РВС характеризуется технической сложностью и высокой частотой рецидивов, вероятность которых возрастает в период проведения химиотерапии (ХТ) и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Учитывая возможные рецидивы следует использовать варианты оперативного лечения, не ухудшающие состояние пациентки в случае неудачи. Ликвидация РВС расщепленным влагалищно-прямокишечным лоскутом (РВПЛ) является одним из малоинвазивных методов, который удовлетворяет требованиям данной концепции, так как обеспечивает сохранность функции анального сфинктера, не предусматривает иссечения свищевого отверстия и, следовательно, увеличения дефекта стенки кишки.

Цель работы. Продемонстрировать на клиническом примере эффективность метода РВПЛ в лечении РВС у пациентки с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ).

Материалы и методы. Способ ликвидации РВС с помощью РВПЛ, заключается в одномоментной мобилизации стенок прямой кишки и влагалища из комбинированного (трансвагинального и трансректального) доступа и пластике дефекта ректовагинальной перегородки послойно всеми структурами расщепленной перегородки — стенками прямой кишки и влагалища.

Результаты и обсуждение. Клинический случай. Пациентка Х. 56 лет была госпитализирована в НМИЦ гематологии 02.06.2022 с диагнозом ОМЛ, протекающего с мутацией FLT3 ITD. В дебюте заболевания на фоне анемии, тромбоцитопении, опухолевого агранулоцитоза отмечено развитие пельвиоректального абсцесса, РВС. Было выполнено дренирование пельвиоректального абсцесса и сигмостомия. Индукционный курс ХТ (децитабин 32 мг/сутки, венетоклакс 400 мг/сутки) начат в раннем послеоперационном периоде. 06.07.22 была достигнута МОБ-негативная ремиссия заболевания. Далее проводилась ХТ малыми дозами цитарабина. Пациентка предъявляла жалобы на отхождение газов через половые пути, при осмотре сохранялся высокий РВС. Ликвидация РВС методом РВПЛ была выполнена 10.11.2022. Отмечен низкий уровень болевого синдрома в послеоперационном периоде. Через 6 месяцев (11.05.2023) после операции, в качестве следующего этапа лечения ОМЛ выполнена алло ТГСК. При контрольных осмотрах через 1,3 и 6 месяцев после алло ТГСК ректовагинальная перегородка герметична, пластика состоятельна, функция сфинктера удовлетворительная.

Заключение. Применение пластики РВПЛ является эффективным методом лечения РВС и возможным вариантом хирургической коррекции этого заболевания в период ХТ.

Шутов С. А., Данишян К. И., Коваленко А. В., Новиков В. А., Зозуля Н. И., Горгидзе Л. А., Глебова А. И., Яковлева Е. В.

ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ ОПЕРАЦИИ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ «НЕФАКТОРНОЙ» ТЕРАПИИ ПРИ ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМЕ ГЕМОФИЛИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Наличие ингибиторов осложняет течение заболевания у 15–32% больных гемофилией. Любое оперативное вмешательство

у пациентов этой группы сопряжено с высоким риском развития тяжелых геморрагических осложнений, что требует обеспечения

надежного гемостаза и четкого лабораторного контроля эффективности проведения гемостатической терапии. Для правильного определения схемы гемостатической терапии пациентам, получающим «нефакторные» препараты, необходимо ориентироваться, в числе прочего, на возможный риск неконтролируемого послеоперационного кровотечения.

Цель работы. показать вариант верной схемы гемостатической терапии больным гемофилией, получающим «нефакторное» лечение, в зависимости от возможного риска послеоперационного кровотечения.

Материалы и методы. Представлен опыт лечения пациента Р., 68 лет. Диагноз: гемофилия А, легкая форма (до 2014 г.). В 2014 г. была выявлена папиллярная уротелиальная карцинома мочевого пузыря. Одновременно было зафиксировано появление ингибитора к FVIII. С целью профилактики специфических геморрагических проявлений гемофилии пациенту была назначена «нефакторная» терапия препаратом эмицизумаб (гемлибра). В период 2014–2023 гг. была проведена курс химиотерапии и три трансуретральные резекции опухолевых очагов слизистой мочевого пузыря. В 2023 г. был отмечен рецидив в виде тотального поражения слизистой мочевого пузыря. Было выполнено радикальное хирургическое лечение — операция Бриккера. Гемостатическая терапия интраоперационно и первые две недели послеоперационного периода проводилась гFVIIa по стандартной схеме — 100 мкг/кг каждые 2 часа первые трое суток с последующим удлинением интервала введения на 2 часа каждые сутки.

Лабораторный контроль гемостаза осуществлялся хромогенным методом. Ингибитор после операции не был выявлен.

Результаты и обсуждение. При назначении гемостатической терапии больным гемофилией необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого конкретного пациента (коморбидную патологию, воздействие лекарственных препаратов), в том числе потенциальный риск послеоперационного кровотечения. В представленном наблюдении была назначена стандартная схема гемостатической терапии, учитывая весьма значительный объем радикального хирургического вмешательства, под контролем хромогенного метода исследования гемостаза. Кроме того, стоит обратить внимание на отсутствие ингибитора в послеоперационном периоде. Учитывая появление ингибитора одновременно с выявлением опухоли, можно предположить паранеопластический характер ингибитора, и его отсутствие после радикальной операции видится закономерным.

Заключение. Выбранная тактика назначения стандартной схемы гемостатической терапии под контролем хромогенного метода анализа гемостаза в периоперационном периоде больному с ингибиторной формой гемофилии, получающему лечение препаратом эмицизумаб, при выполнении операции с высоким риском послеоперационного кровотечения показала свою эффективность и безопасность. Не было зафиксировано геморрагических и тромботических осложнений. Требуется дальнейшего наблюдения и изучения влияния опухолевого процесса на появление ингибитора при гемофилии.

Шутов С. А., Данишян К. И., Новиков В. А., Зозуля Н. И., Коваленко А. В., Шинкевич Д. С., Протасов М. Ю., Шутова Н. А., Глебова А. И., Горгидзе Л. А., Зоренко В. Ю.

ОСОБЕННОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ БОЛЬНЫМ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А И ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ, ПОЛУЧАЮЩИМ ПРЕПАРАТ ЭМИЦИЗУМАБ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Возможность эффективно повышать коагуляционный потенциал крови, применяя современные гемостатические препараты, значительно снижает риск, связанный с хирургическим вмешательством у больных гемофилией. Тем не менее, послеоперационные осложнения геморрагического или тромботического характера фиксируются почти у половины прооперированных пациентов.

Цель работы. определить особенности проведения гемостатической терапии и лабораторного контроля в периоперационном периоде у больных тяжелой и ингибиторной формами гемофилией А при профилактическом лечении миметиком FVIII.

Материалы и методы. Было выполнено 10 хирургических вмешательств больным тяжелой и ингибиторной формами гемофилией А. Все больные с целью профилактики специфических геморрагических проявлений гемофилии получали моноклональный антителный препарат «нефакторной» терапии гемофилии — Эмицизумаб. С высоким риском послеоперационного кровотечения было выполнено 6 операций (операция Бриккера, герниопластика обширной рецидивной вентральной грыжи, лапароскопическая герниопластика паховой грыжи, три трансуретральные резекции мочевого пузыря). С низким риском послеоперационного кровотечения было выполнено 4 операции (вскрытие абсцесса, экстракция зуба, установка ЦВК, проводниковая блокада). Пациенты с низким риском не получали дополнительной гемостатической терапии. Послеоперационное кровотечение было зафиксировано в 2 случаях, купировано однократным введением гемостатического препарата. Лабораторный анализ

гемостаза выполняли исключительно хромогенным методом исследования.

Результаты и обсуждение. Дополнительная гемостатическая терапия либо не проводилась, либо проводилась в редуцированном режиме. Кровотечения в послеоперационном периоде были купированы однократным введением гемостатического препарата. Тромбозов не было. Профилактическое введение эмицизумаба создает некий буфер системы гемостаза, вполне определенную и устойчивую нижнюю границу коагуляционного потенциала. Исключается риск возникновения неконтролируемого массивного кровотечения по причине дефекта системы гемостаза. При этом не увеличивается риск тромбообразования, поскольку FVIII, имея большую по сравнению с эмицизумабом аффинность, вытесняет эмицизумаб из каскада свертывания, что не приводит к суммированию общего коагуляционного потенциала.

Заключение. Возможно безопасно выполнять хирургическое вмешательство пациентам, получающим с профилактической целью терапию эмицизумабом, без отмены препарата. Эмицизумаб в монотерапии может обеспечить адекватный гемостаз при хирургических вмешательствах, сопряженных с низким риском неконтролируемого послеоперационного кровотечения. Выполнение хирургических вмешательств, сопряженных с высоким риском послеоперационного кровотечения, на фоне профилактического введения эмицизумаба более благоприятно, поскольку стабильная концентрация данного препарата обеспечивает предсказуемый и адекватный гемостаз, что снижает риск неконтролируемого кровотечения и тромботических осложнений.

Щекина А. Е., Дроков М. Ю., Галстян Г. М.

УМЕНЬШЕНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ПОСТУПЛЕНИЯ В ОРИТ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ АЛЛО-ТГСК: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗА 2018–2023 ГГ.

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Больные после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) имеют высокую вероятность госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по причине развития жизнеугрожающих осложнений. Для уменьшения развития посттрансплантационных

осложнений разрабатываются новые технологии выполнения алло-ТГСК, в частности внедряются новые режимы профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Цель работы. Сравнить вероятность поступления в ОРИТ больных, которым была выполнена алло-ТГСК в 2018–2020 и 2021–2023 гг.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании были проанализированы больные онкогематологическими заболеваниями, которым в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была выполнена алло-ТГСК за 6 лет с 2018 г. Больные были разделены на две группы: алло-ТГСК выполнена в 2018–2020 и 2021–2023 гг. Учитывали демографические показатели, вид донора, режим профилактики РТПХ. Определяли вероятность госпитализации в ОРИТ. Для анализа таблицы сопряженности использован критерий χ^2 , точный тест Фишера. Для оценки вероятности поступления в ОРИТ был использован метод Каплана — Мейера, для сравнения кривых применялся лог-ранк тест. Порог статистической значимости p был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение. За первый трехлетний временной интервал алло-ТГСК была выполнена 236 больным, за второй — 306 больным. Результаты сравнения двух групп представлены в таблице 1. Группы не различались между собой по демографическим показателям и типу донора. В период с 2018 по 2020 г. для профилактики РТПХ чаще применяли режимы, содержащие антилимфоцитарный глобулин (42,4%) и TCR- $\alpha\beta$ деpleцию (20,3%), чем за последующий период, 0,3% и 2,6%, соответственно ($p < 0,001$). В период с 2021 по 2023 г. основным методом профилактики РТПХ явился режим на основе платформы с посттрансплантационным циклофосфамидом (ПТ-ЦФ) в суточной дозе 50 мг/кг (64,7%). В этом периоде впервые было внедрено расширенное применение иммуносупрессии ПТ-ЦФ в суточной дозе 25 мг/кг (18,3%). Вероятность поступления в ОРИТ в 2018–2020 гг. составила 30,1%, в 2021–2023 гг. — 18,4% ($p = 0,001$) (рис.).

Заключение. За последние 3 года отмечено уменьшение вероятности поступления в ОРИТ больных, перенесших алло-ТГСК. Это может быть связано не только с улучшением сопроводительной терапии, но и с изменением тактики проведения алло-ТГСК. Более эффективная профилактика РТПХ при применении иммуносупрессии ПТ-ЦФ уменьшает риск возникновения тяжелых осложнений, связанных с РТПХ, в том числе инфекционных. Внедрение режимов с низкими дозами ПТ-ЦФ позволяет дополнительно снизить токсичность терапии. В совокупности это приводит к уменьшению вероятности развития жизнеугрожающих осложнений, требующих проведения интенсивной терапии.

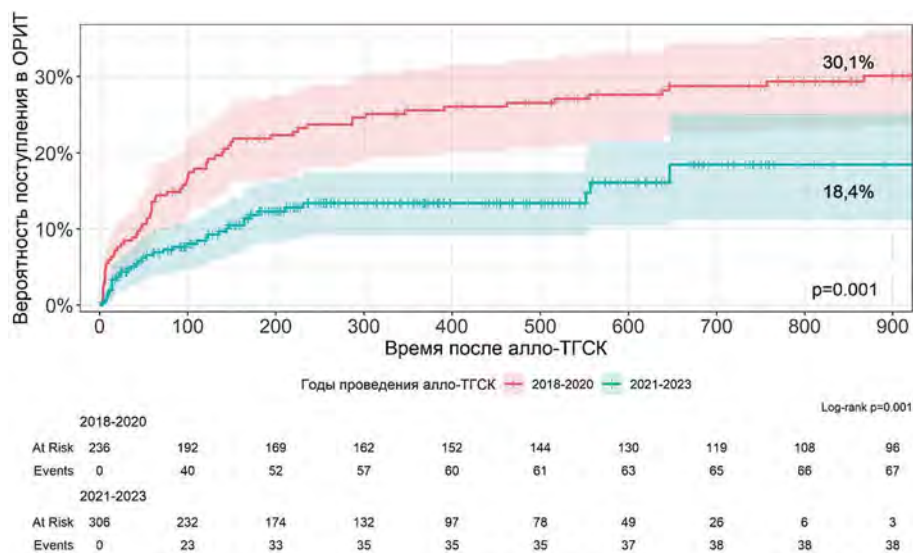


Рис.

Таблица. Клиническая характеристика больных

Характеристика	2018–2020 n=236	2021–2023 n=306	p-значение ¹
Пол, n (%)			0,45
женский	117 (49,6)	159 (51,9)	
мужской	119 (50,4)	147 (48,1)	
Возраст, медиана (МКИ)	36 (27–46)	37 (28 – 46)	0,18
Вид донора, n (%)			0,06
родственный совместимый	66 (28,0)	86 (28,1)	
неродственный совместимый	46 (19,5)	78 (25,5)	
неродственный частично совместимый	38 (16,1)	28 (9,2)	
гаплоидентичный	86 (36,4)	114 (37,2)	
Профилактика РТПХ, n (%)			<0,001
АТГ+ЦФ50/АТГ	100 (42,4)	1 (0,3)	
TCR- $\alpha\beta$ деpleция	48 (20,3)	8 (2,6)	
ЦФ50	63 (26,7)	198 (64,7)	
ЦФ25	0 (0)	56 (18,3)	
Другое	25 (10,6)	43 (14,1)	

¹ Критерий хи-квадрат. РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина», АТГ — антилимфоцитарный глобулин, ЦФ50 — циклофосфамид в дозе 50 мг/кг, ЦФ25 — циклофосфамид в дозе 25 мг/кг, МКИ — межквартильный интервал

Щекина А. Е., Налбандян С. А., Галстян Г. М.

ВЛИЯНИЕ ЭКСПАНСИИ CAR-T-КЛЕТОК НА СРОКИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИТОКИНОВ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ В-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Синдром выброса цитокинов (СВЦ) и с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром (ИКАНС) — частые и опасные осложнения CAR-T-терапии, которые могут потребовать проведения интенсивной терапии. Мониторинг экспансии CAR-T-клеток и продукции цитокинов используют для предсказания развития этих осложнений.

Цель работы. Сопоставить время достижения пика экспансии CAR-T-клеток и время развития СВЦ при CAR-T-терапии у взрослых больных В-клеточными лимфолифферативными заболеваниями.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включено 12 процедур CAR-T-терапии, которые были проведены у 10 больных (3 женщины, 7 мужчин) В-клеточными лимфомами (ДВКЛ, ЛКМ) и В-ОЛЛ в возрасте от 19 до 68 лет (медиана — 26 лет). Одному больному с рефрактерным рецидивом В-ОЛЛ и одной больной с рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой выполнено по 2 процедуры CAR-T-терапии. У остальных больных процедуры CAR-T-терапии выполняли однократно. Дозу и вид

CAR-T-терапии определяли индивидуально. У 4 больных проводили сплитирование дозы: у 3 больных с интервалом 7 сут., у 1 больного — 1 сут. Больные перед CAR-T-терапией получали тоцилизумаб и наблюдались в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Сопоставление времени достижения пика экспансии CAR-T-клеток и времени развития СВЦ/ИКАНС у больных, которым проводили CAR-T-терапию

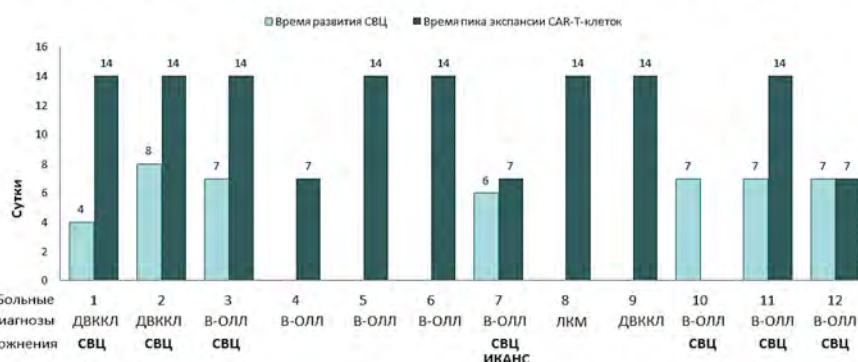


Рис.

Регистрировали экспансию CAR-T-клеток (% CAR-T-клеток от CD3⁺ клеток в периферической крови) на +7, +14, +21 сут., сроки возникновения СВЦ/ИКАНС, степень тяжести СВЦ/ИКАНС на основании ASTCT критериев.

Результаты и обсуждение. СВЦ развился в 7 из 12 процедур CAR-T-терапии. У 25% развился тяжелый СВЦ (≥ 3 степени), частота развития СВЦ 1 и 2 степени тяжести была одинаковой и составила 17%. У всех больных с СВЦ была лихорадка $>39^{\circ}\text{C}$. Артериальная гипотензия была в 5 из 7 случаев СВЦ. В 2 случаях развился шок с полиорганной дисфункцией. Гипоксемия зарегистрирована в 3 из 7 случаев, ни в одном из них не потребовалось проведения искусственной вентиляции легких. У 1 больного с нейтролейкемией развился ИКАНС 3 степени тяжести. Медиана времени развития СВЦ составила +7 сут. (4–8 сут.) после трансфузии CAR-T-клеток, медиана

продолжительности СВЦ — 4 сут. (3–13 сут.). Медиана экспансии CAR-T-клеток на +7 сут. составила 2,39% (0,08 — 32,2%), на +14 сут. — 8,75% (0,04–42,6%), на +21 сут. — 1,45% (0,03 — 18,0%). Время достижения пика экспансии CAR-T-клеток пришлось на +14 сут. В 4 случаях развитие СВЦ на неделю предшествовало максимальной экспансии CAR-T-клеток. Только в 2 случаях наступление пика экспансии CAR-T-клеток совпало по времени с развитием СВЦ/ИКАНС. Противоопухолевый ответ был достигнут в 10 из 12 случаев.

Заключение. Развитие СВЦ/ИКАНС чаще происходит до момента пиковой экспансии CAR-T-клеток и, вероятно, связано не столько с пролиферацией CAR-T-клеток, сколько с высвобождением цитокинов другими иммунными клетками. Мониторинг экспансии CAR-T-клеток не позволяет достоверно прогнозировать время развития и степень тяжести СВЦ/ИКАНС.

Эльгарова Д. А., Соловьев М. В., Старцев А. А., Крайзман А. А., Арутюнян Н. К., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Иругова Э. З., Менделеева Л. П.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОБИЛИЗАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ГСК) У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (ММ) ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ФИЛГРАСТИМА И ЭМПЭГФИЛГРАСТИМА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток является стандартом лечения больных ММ без сопутствующих заболеваний в возрасте до 65–70 лет. Для ее выполнения необходимо проведение успешной процедуры мобилизации и сбора ГСК. Режим мобилизации, определяющий эффективность лейкоцитафереза, включает в себя сочетанное применение химиотерапевтических препаратов с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (ХТ+Г-КСФ). Использование режима ХТ+Г-КСФ сопряжено с развитием инфекционных осложнений в период миелотоксического агранулоцитоза.

Цель работы. Оценить эффективность мобилизации ГСК у больных ММ с использованием филграстима и эмпэгфилграстима после введения циклофосфана (ЦФ).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 34 больных (13 муж., 21 жен.) в возрасте от 39 до 65 лет (медиана — 50), которым в 2022–2023 гг. выполнена процедура мобилизации ГСК. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями IMWG (2014). По Международной системе стадирования I стадия заболевания установлена у 1 (2,9%), II — у 2 (5,9%), III — у 31 (91,2%). Индукционная терапия у всех пациентов выполнялась бортезомиб-содержащими программами, у 16 (47%) — дополнительно назначались иммуномодуляторы. Противоопухолевый ответ оценивали согласно критериям IMWG 2016: строгая полная ремиссия констатирована у 1 больного (2,9%), полная у 9 (26,5%), очень хорошая частичная ремиссия у 13 (38,2%), частичная у 11 (32,4%). Мобилизация ГСК осуществлялась по схеме ЦФ (4 г/м²)+Г-КСФ. 17 больным (I группа) назначался филграстим в дозе 5 мкг/кг/сут после снижения лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ и до завершения процедуры сбора ГСК. Другим 17 пациентам (II группа) — эмпэгфилграстим в дозе 7,5 мг через 24 часа после введения ЦФ. Характеристика больных представлена в таблице.

Результаты и обсуждение. Эффективность сбора СКК оказалась сопоставимой в обеих группах: у больных I группы медиана заготовленных CD34⁺ клеток составила 8 млн/кг против 9,2 млн/кг во II группе. Количество сеансов лейкоцитафереза было также одинаковым: медиана — 2 (разброс 1–3). Медиана продолжительности нейтропении составила 5 дней при введении филграстима и 3 дня при введении эмпэгфилграстима ($p>0,05$). Инфекционные осложнения развивались

у 58,8% больных I группы, а во II группе составляли 47,1% ($p>0,05$). Инфекции кровотока не регистрировались. Тромбоцитопения 4 степени выявлялась достоверно чаще в группе пациентов, получавших эмпэгфилграстим (35,2%) против 23,5% II группы ($p\leq 0,05$). Ни один из пациентов выборки не нуждался в трансфузии эритроцитарной взвеси. Медиана продолжительности госпитализации пациентов I группы превышала таковую у больных II группы: 28 дней (20–33 дня) против 22 дней (18–27).

Заключение. При сопоставимой высокой эффективности мобилизации ГСК, статически значимых различий в количестве сеансов лейкоцитафереза, частоте развития инфекционных осложнений и длительности нейтропении при введении филграстима и эмпэгфилграстима у больных ММ не выявлено. В группе пациентов, получавших эмпэгфилграстим, длительность госпитализации оказалась достоверно короче, а частота глубокой тромбоцитопении — выше.

Таблица. Характеристика пациентов, сопоставление эффективности лейкоцитафереза и частоты осложнений у больных ММ

Исследуемые параметры	Группа I, получающая филграстим, n=17	Группа II, получающая эмпэгфилграстим, n=17
Пол м/ж	6/11	7/10
Медиана возраста (разброс значений)	51 (42–65)	48 (39–64)
Стадия по Durie-Salmon (I/II/III)	1/0/16	0/2/15
Поражение почек (да/нет)	4/13	5/12
Костные плазмцитомы (да/нет)	6/11	10/7
Цитогенетические аномалии высокого риска (да/нет)	0/17	2/15
Количество линий терапии (1/2/3)	13/2/2	15/1/1
Инфекционные осложнения после введения ЦФ, n	10 (58,8%)	8 (47,1%)
Фебрильная нейтропения, n	9	7
Пневмония, n	1	1
Медиана длительности нейтропении (дни), разброс значений	5 (1–7)	3 (1–6)
Болевой синдром, требующий применения наркотических анальгетиков (ВАШ >7), %	5 (29,4%)	4 (23,5%)
Продолжительность госпитализации (дни), разброс значений	28 (20–33)	22 (18–27)
Медиана сеансов лейкоцитафереза, разброс значений	2 (1–3)	2 (1–3)
Длительность применения Г-КСФ (дни), разброс значений	8 (5–11)	–

ОРГАНИЗАТОРЫ ОБЪЕДИНЕННОГО VII КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ И IV КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ:

Министерство здравоохранения Российской Федерации



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Национальное гематологическое общество



Совет Национального гематологического общества по трансфузиологии



**СОВЕТ НГО ПО
ТРАНСФУЗИОЛОГИИ**

Национальное общество детских гематологов и онкологов



НОДГО
Общие усилия во благо детей!

Российское общество онкогематологов



СПОНСОРЫ КОНГРЕССА

СТРАТЕГИЧЕСКИЙ СПОНСОР



ГЕНЕРАЛЬНЫЕ СПОНСОРЫ



ПЛАТИНОВЫЙ СПОНСОР



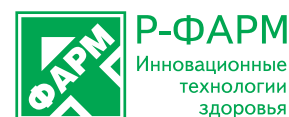
ЗОЛОТОЙ СПОНСОР



СЕРЕБРЯНЫЕ СПОНСОРЫ



БРОНЗОВЫЕ СПОНСОРЫ



СПОНСОРЫ



ISSN 0234-5730

